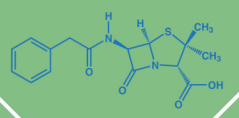
ELIEZER J.
BARREIRO

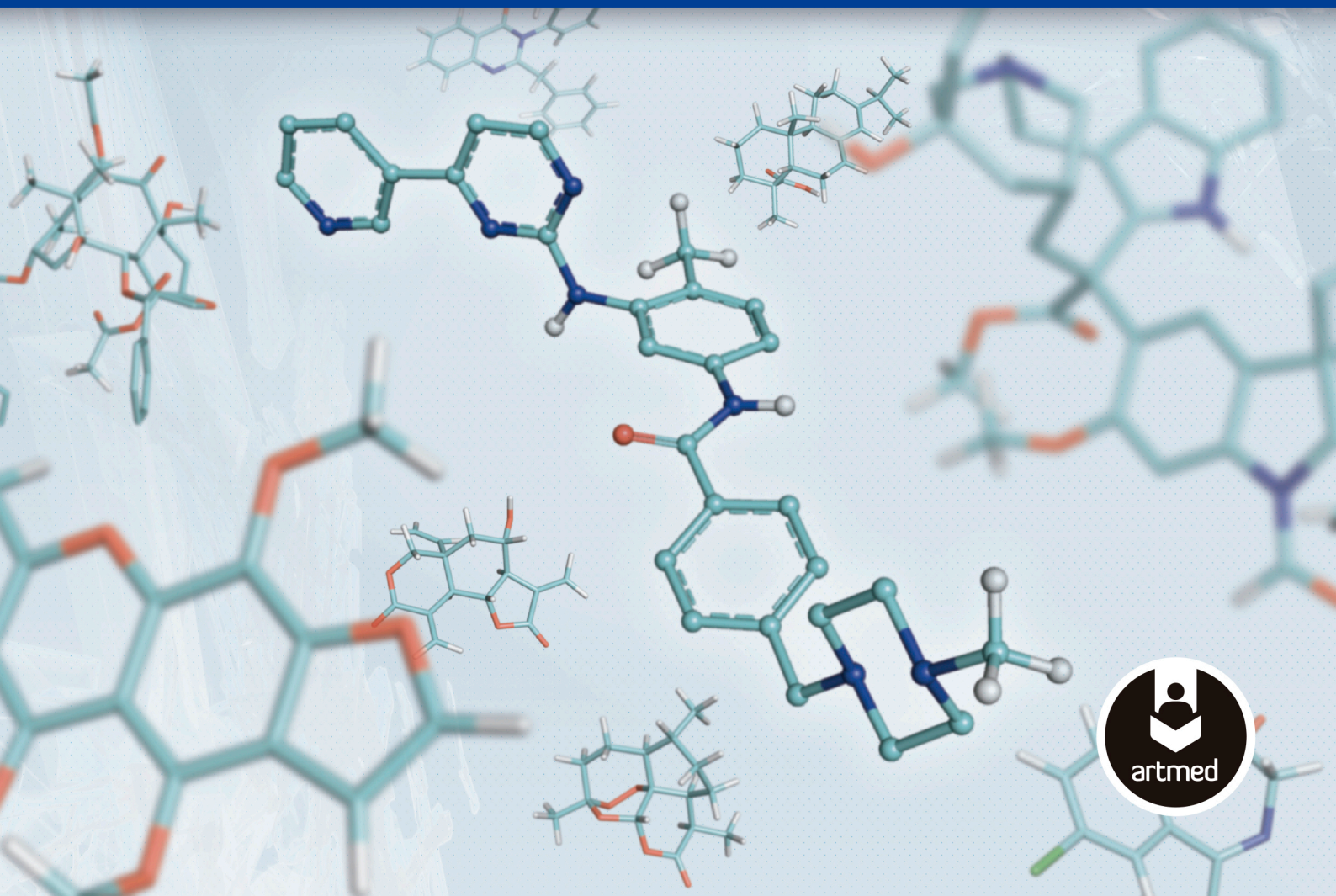
CARLOS ALBERTO MANSSOUR
FRAGA

3ª EDIÇÃO



QUÍMICA MEDICINAL

AS BASES MOLECULARES DA AÇÃO DOS FÁRMACOS



artmed

B271q Barreiro, Eliezer J.
Química medicinal : as bases moleculares da ação dos fármacos [recurso eletrônico] / Eliezer J. Barreiro, Carlos Alberto Manssour Fraga. – 3. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2015.

Editado como livro impresso em 2015.
ISBN 978-85-8271-118-7

1. Farmacologia. 2. Química medicinal. I. Fraga, Carlos Alberto Manssour. II. Título.

CDU 615.12

Catalogação na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

ELIEZER J. BARREIRO
CARLOS ALBERTO MANSSOUR FRAGA

QUÍMICA MEDICINAL

AS BASES MOLECULARES DA AÇÃO DOS FÁRMACOS

3ª EDIÇÃO

Versão impressa
desta obra: 2015

artmed

2015

© Artmed Editora S.A, 2015

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Colaboraram nesta edição:

Editora: *Mirian Raquel Fachinetto Cunha*

Capa: *Márcio Monticelli*

Ilustrações: *Roberta Tesch, Ricardo Soares Corrêa da Silva, Getty images, Shutterstock*

Preparação de originais: *Juliana Cunha da Rocha Pompermaier, Juliana Lopes Bernardino*

Leitura final: *Lídia Moreia Lima, Ana Rachel Salgado*

Projeto gráfico: *TIPOS – design editorial e fotografia*

Editoração: *Techbooks*

NOTA

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, em um esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, nem os autores, nem os editores, nem qualquer outra pessoa envolvida na preparação ou publicação desta obra garantem que as informações aqui contidas sejam, em todos os aspectos, exatas ou completas, e eles abstêm-se da responsabilidade por quaisquer erros ou omissões ou pelos resultados obtidos a partir da utilização das informações contidas nesta obra. Os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, a fim de se certificar que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre – RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

Unidade São Paulo
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

AUTORES

ELIEZER J. BARREIRO Professor titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Docente dos programas de Pós-Graduação em Química e em Farmacologia e Química Medicinal do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da UFRJ. Coordenador científico do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio). Coordenador da Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal (EVQFM) e do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos (INCT-INOFAR). Editor do Portal dos Fármacos. Membro da Comissão de Assessoramento e Avaliação de Propriedade Intelectual da UFRJ. Pesquisador 1A do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Cientista do Nosso Estado da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). Membro do Comitê Assessor da área de Farmácia do CNPq (2014-2018). Membro titular da Academia Brasileira de Ciências. Mestre em Ciências: Química de Produtos Naturais pelo Centro de Pesquisas de Produtos Naturais (atual Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais) da UFRJ. Doutor em Ciências de Estado: Química Medicinal pela Université Scientifique et Médicale de Grenoble (depois Université Joseph Fourier), França. Pós-Doutor pela Université Joseph Fourier.

CARLOS ALBERTO MANSSOUR FRAGA Professor titular e coordenador do programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal do ICB-UFRJ. Orientador do quadro permanente dos programas de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da UFRJ e de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal do ICB-UFRJ. Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Química, da qual foi diretor da Divisão de Química Medicinal (2002-2004) e secretário da Regional Rio de Janeiro (2008-2010). Bolsista de produtividade em pesquisa 1B do CNPq e Cientista do Nosso Estado da FAPERJ. Pesquisador do LASSBio da UFRJ, atuando nas áreas de Química Medicinal, Síntese e Tecnologia Químico-Farmacêutica de protótipos bioativos candidatos a fármacos. Mestre e Doutor em Química Orgânica pelo Instituto de Química da UFRJ.

CARLOS MAURICIO R. SANT'ANNA Professor associado do Departamento de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química da UFRRJ. Pesquisador do Instituto de Ciências Exatas do Departamento de Química da UFRRJ, atuando principalmente nas áreas de planejamento e desenvolvimento de compostos bioativos com atividade farmacológica e com aplicações em agroquímica. Diretor da Divisão de Química Medicinal da Sociedade Brasileira de Química. Mestre em Ciência e Tecnologia de Polímeros pelo Instituto de Macromoléculas (IMA) da UFRJ. Doutor em Química Orgânica pelo Instituto de Química da UFRJ.

LÍDIA MOREIRA LIMA Professora associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Docente Permanente de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal do Instituto de Ciências Biomédicas da UFRJ. Superintendente Científica do INCT-INOFAR. Vice-coordenadora do Programa de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos do ICB-UFRJ. Pesquisadora nível 2 do CNPQ e do LASSBio, atuando nas área de desenho e síntese de novos anti-inflamatórios, novos candidatos a fármacos quimioterápicos e hipoglicemiantes orais além do metabolismo de fármacos *in silico* e *in vitro*. Mestre e Doutora em Ciências pelo Instituto de Química da UFRJ. Pós-Doutora em Química Medicinal pela Universidade de Navarra (UNAV), Plamplona, Espanha.

APRESENTAÇÃO

O número de registros de novas entidades químicas vem decrescendo, ano após ano, enquanto os investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) da indústria farmacêutica crescem continuamente. Dessa forma, o déficit em inovação é muito evidente. A química medicinal, por ser "a" ciência fundamental no processo de inovação em fármacos, está, portanto, enfrentando diversas críticas. "Química Medicinal: Quo Vadis", "Tempos Difíceis para os Químicos Medicinais: somos culpados?!", são apenas alguns exemplos de títulos de artigos publicados recentemente.

Como todas as ciências, a química medicinal está em contínua "curva de aprendizado". Do "o que pode ser feito" no passado, para "o que deve ser feito", agora e no futuro. No passado, a química medicinal foi impulsionada por oportunidades químicas (o que pode ser feito facilmente) e pela química de produtos naturais. Um bom químico orgânico pode sintetizar praticamente qualquer molécula (mas não necessariamente um bom fármaco). Com o progresso nos métodos modernos de desenho de fármacos, por exemplo, baseado na estrutura do receptor, a química está se tornando uma ferramenta importante, mas não mais a única na química medicinal. O caminho para a molécula não é o mais importante; não importa quão interessante possa ser a química envolvida e nem é a beleza da estrutura química o que interessa, mas somente suas propriedades biológicas, as quais definirão ou não o sucesso de uma substância como um autêntico candidato a fármaco.

Portanto, o conhecimento básico da relação entre a estrutura química e as interações moleculares entre o alvo eleito e seu ligante com suas propriedades biológicas são as chaves para aprendermos química medicinal. Isto é: o que precisamos ensinar aos nossos jovens ou muito jovens alunos, de modo a capacitá-los para serem os descobridores e/ou desenvolvedores de fármacos de amanhã!

O livro *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, agora em sua 3ª edição, é uma excelente maneira de se fazer isso. O livro é claramente impulsionado pela compreensão das atividades biológicas a partir das estruturas químicas dos fármacos e seus modos moleculares de ação. Os capítulos começam em nível básico, mas são concluídos com uma sinopse completa do campo abordado. O conteúdo contempla o estado da arte dos temas e permite que alunos de química, farmácia, bioquímica e áreas afins, com nível de licenciatura ou mais, possam aprender tanto o *know-how*

como a arte da química medicinal. Estruturas e esquemas são apresentados de forma muita clara e fácil de entender, tendo, sempre que necessário, gráficos tridimensionais (3D) como ilustração, sem, contudo, trazerem muita complexidade. O livro sempre transmite informações e não apenas figuras agradáveis e coloridas. A América do Sul, com pouquíssimos medicamentos originais próprios, precisa de químicos medicinais, e este livro de Barreiro e Fraga é a maneira de formá-los. Ele não é apenas um dos raros livros da disciplina da América do Sul, é um ótimo livro! É a essência de uma vida inteira de químicos medicinais como de Eliezer J. Barreiro, sendo resultado da didática de 20 anos de experiência na organização de escolas de verão na área, com a participação de cientistas e professores de todo o mundo. Isso torna o livro único e, com certeza, muito valioso.

Stefan A. Laufer
Professor Titular de Química Farmacêutica e Medicinal da Universdade de Tübingen, Alemanha
Vice-presidente da Sociedade Farmacêutica Alemã

PREFÁCIO

"A ciência é feita de fatos, assim como as casas são feitas de pedras; mas um mero acúmulo de fatos não é mais ciência do que uma pilha de pedras é uma casa".

Henri Poincaré, 1902 (1893-1986).

Esta é a terceira edição de *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos* que surge praticamente na metade da segunda década do século XXI, decorridos seis anos da última edição publicada em 2008. Neste curto hiato de tempo, a química medicinal observou enorme evolução, beneficiando-se do avanço do conhecimento propiciado por várias disciplinas no que se refere aos alvos terapêuticos e à fisiopatologia de várias doenças, especialmente das multifatoriais. Os significativos avanços nestes aspectos propiciaram o surgimento de um novo paradigma a reger o desenho e o planejamento racional de novos fármacos do século XXI.

A terceira edição deste livro, da mesma maneira que as anteriores, foi escrita de forma a dar atualidade temporal aos princípios e conceitos clássicos da disciplina, além de introduzir suas mais recentes conquistas e avanços. Para tanto, muitos novos fármacos, desenvolvidos após a edição anterior, foram incluídos, seja como novos exemplos de conceitos clássicos, seja como exemplos de novas estratégias de desenho de fármacos.

Considerando-se que os medicamentos, compostos pelos fármacos que são seus princípios ativos, são bens industriais que tem no setor farmacêutico a inovação radical, *i.e.* novos fármacos, como sua principal *drive-force*, optamos por incluir um novo capítulo que procura descrever ou documentar a cadeia de inovação em fármacos, lacuna das edições anteriores que foi, enfim, corrigida nesta edição. Compreendendo que o desafio de entender completamente as bases moleculares da ação dos fármacos não pode ser vencido por uma única disciplina, em razão do seu caráter interdisciplinar, entendemos que para tratar com a profundidade necessária certos temas, seria necessário, senão essencial, ter a colaboração de especialistas. Assim sendo, dois novos capítulos surgem nesta edição: um se dedica ao metabolismo dos fármacos e as interações medicamentosas daí resultantes e o outro, aos fundamentos da modelagem molecular. Para

tanto, dois colegas, os professores Carlos Maurício R. Sant´Anna e Lidia Moreira Lima, contribuíram com a redação destes capítulos, a quem reiteramos nossos mais sinceros agradecimentos.

Nos poucos anos transcorridos neste novo século XXI, pode-se identificar o excelente avanço observado na química medicinal, medido, por exemplo, pelas diversas novas revistas científicas, editadas por prestigiosas editoras, que surgiram neste ínterim para tratar deste assunto. No Brasil, foi significativo o crescimento no número de grupos de pesquisa que se classificam como sendo de química medicinal, a julgar pelo aumento que se observa no diretório dos grupos de pesquisa do Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). A promoção no conceito CAPES, de 4 para 5, obtida na última avaliação trienal da pós-graduação, em 2013, do único curso de M & D do País, que agrega as áreas centrais do processo de inovação em fármacos, ou seja, a Farmacologia e a Química Medicinal, oferecido pelo ICB da UFRJ, é indicador qualificado da evolução da química medicinal entre nós. Conscientes desta realidade, procuramos preservar os aspectos considerados positivos das edições anteriores, por exemplo, mantendo o capítulo de exercícios e a resolução tutorial de alguns deles, tratadas em capítulo próprio. Além disso, o glossário de termos utilizados, incluído ao final, foi ampliado e atualizado.

Esperamos que a abordagem dos temas adotada nesta terceira edição possa ser ainda mais útil ao aprendizado da química medicinal por estudantes de graduação e pós-graduação de Química, Farmácia e outros cursos afins, assim como para todos que se interessem em entender as razões moleculares da ação dos fármacos. Esperamos, também, que os temas tratados nesta edição sejam úteis aos pesquisadores que desenvolvem projetos de pesquisa em química medicinal, ou em temáticas relacionadas.

Como epílogo deste prefácio, queremos registrar nossos agradecimentos aos colegas, estudantes de graduação, pós-graduação e pós-doutores do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) da Universidade Federal do Rio de Janeiro. A terceira edição deste livro inclui, como as anteriores, diversos exemplos "de casa" que ilustram conceitos, princípios, fundamentos ou estratégias de planejamento racional de novas moléculas candidatas a compostos-protótipos de fármacos. O trabalho realizado com dedicação e compromisso por todos foi fundamental, senão essencial, para que isso fosse possível. Priorizamos sempre a inclusão de resultados publicados em periódicos indexados, com assessoria, como garantia do crivo de qualidade pelos pares.

Esta edição foi apoiada, desde sua idealização pela Artmed Editora que viabilizou o criterioso trabalho técnico de confecção das figuras e desenho das estruturas, assim como a cuidadosa, completa e exaustiva revisão desta nova edição, realizadas, respectivamente, pela mestre e doutoranda Roberta Tesch e pela Professora Dra. Lídia Moreira Lima do LASSBio. Procuramos minimizar, ao máximo, eventuais erros e aqueles teimosamente remanescentes serão corrigidos na primeira oportunidade. Queremos agradecer também à Editora, pelo profissionalismo e competência na supervisão editorial desta terceira edição. Muito obrigado!

Agradecemos também ao Professor Stefan A. Laufer, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Tübingen, Alemanha, pela apresentação desta edição e reafirmamos os agradecimentos ao amigo Professor Antonio Monge, da Universidade de Navarra, em Pamplona, Espanha, pela leitura e comentários do manuscrito na sua primeira edição, bem como ao Dr. Simon Campbell pela apresentação da segunda edição.

Eliezer J. Barreiro
Carlos Alberto Manssour Fraga

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1
ASPECTOS GERAIS DA AÇÃO DOS FÁRMACOS 1

Fase farmacodinâmica: interações entre micro e biomacromoléculas **1**
Fármacos estruturalmente específicos **2**
Interações envolvidas no reconhecimento molecular ligante-sítio receptor **4**
- Forças eletrostáticas **5**
- Forças de dispersão **10**
- Interações hidrofóbicas **10**
- Ligação de hidrogênio (ligação-H) **12**
- Ligação covalente **12**

Fatores estereoquímicos e conformacionais envolvidos no reconhecimento molecular ligante-sítio receptor **15**
- Flexibilidade conformacional de proteínas e ligantes: teoria do encaixe induzido **17**
- Configuração absoluta e atividade biológica **20**
- Configuração relativa e atividade biológica **22**
- Conformação e atividade biológica **24**
- Quiralidade axial e atividade biológica **24**

Propriedades físico-químicas e a atividade biológica **27**
- Lipofilicidade (log P) **28**
- pKa **32**

CAPÍTULO 2
FUNDAMENTOS DO METABOLISMO DE FÁRMACOS 43

Aspectos gerais do metabolismo de fármacos **43**
Consequências do metabolismo de fármacos **46**

Metabolismo de fase 1 ou biotransformação **47**
Citocromo P450 (CYP540) **47**
Hidroxilações **52**
Epoxidação **59**
X-desalquilação (X = N, O, S) **60**
Oxidação de heteroátomo (N, S) **60**
Biotransformação não microssomal **65**
Redução **66**
Hidrólise **71**
Metabolismo de fase 2: etapa de conjugação **75**
Conjugação com ácido glicurônico ou glicuronidação **78**
Sulfoconjugação ou sulfatação **79**
Conjugação com glicina **80**
Metilação **80**
Acetilação **81**
Conjugação com glutationa **81**
Importância do metabolismo para a toxicidade dos fármacos **82**
Importância do metabolismo no desenho de fármacos **88**
Indução e inibição das isoenzimas CYP **93**
Previsão do metabolismo *in silico* **99**

CAPÍTULO 3
A ORIGEM DOS FÁRMACOS 105

A quimiodiversidade dos produtos naturais **106**
Produtos naturais vegetais **106**
Produtos naturais e fármacos anticâncer **113**
Os fármacos dos ameríndios **120**
Produtos naturais oriundos da via do isopreno **121**
Outras classes químicas de produtos naturais: bifenila **123**
Produtos naturais antioxidantes **124**
A diversidade molecular dos produtos naturais não vegetais **125**
Outros produtos naturais de fungos **128**
Outra importante inovação terapêutica: orlistate **132**
Produtos naturais de bactérias **132**
Produtos naturais psicoativos **133**
Produtos naturais de origem marinha **134**
O acaso na descoberta de fármacos **146**
Antibióticos β-lactâmicos **147**
Ansiolíticos benzodiazepínicos **149**
Neurolépticos **153**
Sulfas diuréticas **153**
A "pílula" do dia seguinte: Mifepristona **153**
Sildenafila (Viagra®): exemplo do "acaso" farmacológico **154**
Fármacos descobertos a partir do estudo do metabolismo **157**
A descoberta da oxamniquina **158**

Fármacos sintéticos **161**
Os Fármacos sintéticos bilionários **161**
Os principais grupos funcionais presentes nos fármacos sintéticos **163**
A cronologia da descoberta dos fármacos **164**

CAPÍTULO 4
PLANEJAMENTO RACIONAL BASEADO NO MECANISMO DE AÇÃO: FÁRMACOS INTELIGENTES **171**

O paradigma do composto-protótipo **171**
O desenho molecular do composto-protótipo **175**
O conceito de pontos e grupamentos farmacofóricos e auxofóricos **176**
Fármacos inteligentes **179**
A descoberta da cimetidina e do misoprostol: fármacos antiúlceras **179**
Anti-hipertensivo – β-bloqueador: propranolol **184**
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA): captopril **185**
Antivirais: aciclovir, fanciclovir e indinavir **187**
Neurolépticos: haloperidol **191**
Nova geração de fármacos anti-hipertensivos: losartana e análogos **193**
Novos fármacos antidiabéticos ativos por via oral: saxagliptina **197**
Produtos naturais como protótipos: domesticando moléculas **200**
Ácido acetilsalicílico (AAS) **201**
A descoberta da mefloquina **201**
A descoberta da meperidina **202**
Análogos da podofilotoxina: descoberta do etoposido **203**
A descoberta do cromoglicato de sódio **204**
A descoberta da artemisinina e análogos antimaláricos **205**
A descoberta da epibatidina e análogos analgésicos **208**
A descoberta do paclitaxel (Taxol®) **210**
A descoberta das estatinas: do protótipo natural ao superfármaco **211**
Identificação do farmacóforo **218**
Importância do farmacofóro nas sulfas diuréticas **218**
Estratégias para identificação do grupamento farmacofórico (GF) **221**
Grupamento toxicofórico **223**

CAPÍTULO 5
UMA INTRODUÇÃO À MODELAGEM MOLECULAR APLICADA À QUÍMICA MEDICINAL **231**

Programas de modelagem molecular **231**
Análise conformacional **233**
Métodos **234**
Métodos clássicos **234**
Métodos quantomecânicos **237**
Métodos híbridos **241**
Propriedades moleculares e representação gráfica **242**
Modelagem de proteínas **244**

Ancoramento molecular **245**
Métodos de QSAR **249**
Pontos-chave **252**

CAPÍTULO 6
A IMPORTÂNCIA DO MECANISMO MOLECULAR DE AÇÃO DOS FÁRMACOS **255**

Produtos naturais como modelos de mecanismos moleculares de ação **255**
Antibióticos enodiinos **255**
Mecanismo molecular da ação antimalárica da artemisinina **258**
Inibição suicida de protease serínica (Ser-protease; Ser-PR) **260**
Inibidores de aspartato-protease (Asp-PR) viral: indinavir **262**
Fármacos que atuam como inibidores irreversíveis ou covalentes **264**
Inibição pseudorreversível da prostaglandina endoperóxido sintase 1 (PGHS-1/COX-1) pelo ácido acetilsalicílico (AAS) **267**
Inibição suicida de β-lactamase pelo ácido clavulânico **269**
Inibição da H^+-K^+-ATPase gástrica pelo omeprazol **270**
Inibição irreversível por meio de ligação dissulfeto: clopidogrel **272**
Inibidores de tirosina quinases anticâncer **273**
Análogos de estado de transição **277**
Aspectos moleculares da toxicidade **280**

CAPÍTULO 7
A IMPORTÂNCIA DOS FATORES ESTRUTURAIS NA ATIVIDADE DOS FÁRMACOS **285**

Conformação e complementaridade molecular **285**
Fatores conformacionais e neurotransmissores **292**
Conformação farmacofórica e conformação bioativa **296**
Conformação em sistemas tricíclicos **299**
Efeitos conformacionais em nucleosídeos e na penicilina **300**
Efeito do substituinte orto (efeito-*ORTO*) **301**
O exemplo da clonidina **302**
Derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) **305**
Derivados pirazolona-quinolínicos **307**
Na lidocaína **309**
Na minaprina **309**
No omeprazol e na metaqualona **312**
Derivados bipirazólicos: LASSBio-456 **314**
O efeito-*orto* e rotâmeros **316**
Efeito de *N*-metilação em derivados *N*-acilidrazônicos **322**
Isômeros geométricos **324**
Aspectos conformacionais e configuracionais no desenho de agentes antitrombóticos **328**
Isomeria geométrica no desenho de fármacos neuroativos **330**
Fármacos com insaturações **332**
Isômeros de posição (regioisômeros) **336**
Importância da configuração absoluta **338**

CAPÍTULO 8

BIOISOSTERISMO COMO ESTRATÉGIA DE PLANEJAMENTO, DESENHO, MODIFICAÇÃO MOLECULAR E OTIMIZAÇÃO DE LIGANTES E COMPOSTOS-PROTÓTIPOS 347

Bioisosterismo **347**

Bioisosterismo na natureza **348**

Bioisosterismo funcional **351**

- Bioisósteros funcionais de ésteres e amidas **357**
- Bioisósteros de átomos tetravalentes **358**
- Bioisosterismo de anéis **359**

O bioisosterismo na construção de uma série congênere: derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) **366**

Aplicações do bioisosterismo na descoberta de novos protótipos de fármacos anti-inflamatórios não esteroides **369**

O emprego do bioisosterismo no desenho de inibidores seletivos de COX-2 **376**

A descoberta dos retroisósteros LASSBio-349 e LASSBio-345 **378**

O processo de anelação: isosterismo não clássico **384**

- O emprego da anelação na classe terapêutica dos AINES **388**
- A restrição conformacional em protótipos neuroativos **389**
- A anelação na obtenção de agentes nootrópicos **391**
- Antagonistas de receptores de leucotrienos (LTant) **392**
- Bioisosterismo não clássico entre fenila e ferrocenila **393**
- Modulação das propriedades farmacocinéticas (PK) pela anelação **393**

Bioisosterismo e os fármacos "*me-too*" **396**

- Ranitidina, o primeiro "*me-too*" bilionário **396**
- Fármacos "*me-too*" neuroativos **397**
- Agentes "*me-too*" antidiabéticos **398**
- Fármacos "*me-too*" anti-inflamatórios **399**
- Fármacos "*me-too*" antilipêmicos **401**
- Fármacos "*me-too*" antidisfunção erétil **401**

CAPÍTULO 9

A ESTRATÉGIA DA HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NO PLANEJAMENTO, DESENHO E MODIFICAÇÃO MOLECULAR DE LIGANTES E PROTÓTIPOS 407

A hibridação molecular na gênese de antagonistas serotoninérgicos 5-HT_3 **408**

A hibridação molecular no desenho de inibidores das proteínas transportadoras de dopamina (DAT) **414**

A hibridação molecular no desenho de inibidores da acetilcolinesterase (AChE) **416**

A hibridação molecular na descoberta do indinavir, inibidor de Asp-PR **418**

A hibridação molecular empregando fármacos antigos para alvos novos **419**

A hibridação molecular no desenho de ligantes ou protótipos duplos, duais, mistos ou simbióticos **423**

A hibridação molecular no desenho de ligantes duplos antitrombóticos **424**

Inibidores duais de 5-LOX e TXS **426**

Inibidores duplos de 5-LOX e COX-2 **426**

Antagonistas duplos de receptores de leucotrieno B_4 e tromboxana A_2 **429**

Novos protótipos candidatos a fármacos anti-inflamatórios simbióticos **431**
Novos protótipos candidatos a fármacos antiasmáticos simbióticos **432**
Candidatos a fármacos anti-hipertensivos simbióticos **433**
Candidatos a fármacos antitrombóticos simbióticos **435**
O desenho de candidatos a fármacos anti-inflamatórios simbióticos **438**
A hibridação molecular no desenho de novo candidato dual anti-inflamatório **442**

CAPÍTULO 10
SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR COMO ESTRATÉGIA DE MODIFICAÇÃO MOLECULAR E O PROCESSO DE OTIMIZAÇÃO DE COMPOSTOS-PROTÓTIPOS **447**

A simplificação molecular de produto natural bioativo **447**
A simplificação molecular no desenho de protótipos antitumorais **448**
A simplificação molecular no desenho de protótipos antiasmáticos **454**
A simplificação molecular como estratégia para a descoberta de novos protótipos antipsicóticos: LASSBio-579 e LASSBio-581 **456**
A simplificação molecular como estratégia para a descoberta de novo protótipo cardiotônico: LASSBio-294 **457**
A restrição conformacional como tática de simplificação molecular **462**
A restrição conformacional no desenho de protótipos duais **463**
A restrição conformacional no desenho de candidatos a fármacos simbióticos **465**
Otimização do topotecan e irinotecan **466**
Gênese da aripiprazola por otimização de protótipo **467**
A otimização do protótipo cardioativo LASSBio-294: série congênere **470**

CAPÍTULO 11
ESTRATÉGIAS MODERNAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS CANDIDATOS A PROTÓTIPOS, *HITS* E LIGANTES **477**

Principais estratégias industriais de descoberta de fármacos **478**
Técnicas hifenadas: exemplos selecionados **480**
Planejamento de fármacos baseado em fragmentos moleculares **481**
Inibidores do fator de transcrição STAT3 **488**
Inibidores da proteína quinase mitógeno ativada p38 (MAPK-p38) **488**
O conceito de estruturas privilegiadas **489**
A descoberta do imatinibe, pioneiro dos inibidores de tirosina quinase (TK) **493**
Inibidor de tirosina quinases identificado no LASSBio, UFRJ **498**

CAPÍTULO 12
A INOVAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS **505**

A inovação farmacêutica e a ciência dos fármacos **506**
A importância da química medicinal na inovação farmacêutica **506**
A cadeia da inovação farmacêutica **507**
Investimentos e produtividade da indústria farmacêutica **510**
O mercado farmacêutico e os fármacos líderes em vendas **513**
As inovações terapêuticas recentes **518**

CAPÍTULO 13
EXERCÍCIOS TUTORIAIS 525

CAPÍTULO 14
EXERCÍCIOS SOLUCIONADOS 551

CAPÍTULO 15
GLOSSÁRIO 559

CAPÍTULO 16
ANEXOS 573
Parâmetros estereoeletrônicos e constantes de hidrofobicidade 573
Expressões matemáticas 575
Equação de Hansch (lipofilicidade) 575
Equação de Henderson-Hasselbach (grau de ionização) 575
Equação de Hammett (propriedades eletrônicas) 575

ÍNDICE 577

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

1

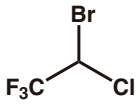
ASPECTOS GERAIS DA AÇÃO DOS FÁRMACOS

FASE FARMACODINÂMICA: INTERAÇÕES ENTRE MICRO E BIOMACROMOLÉCULAS

As interações de um fármaco com o seu sítio de ação no sistema biológico ocorrem durante a chamada fase farmacodinâmica e são determinadas pela resultante entre forças intermoleculares atrativas e repulsivas, isto é, interações hidrofóbicas, eletrostáticas e estéricas.[1,2] Considerando os possíveis modos de interação entre o fármaco e a biofase, necessários para se promover uma determinada resposta biológica, pode-se classificá-los, de maneira genérica, em dois grandes grupos: fármacos estruturalmente inespecíficos e específicos.[3]

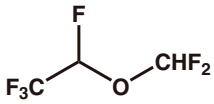
Os fármacos ditos *estruturalmente inespecíficos* são aqueles que dependem única e exclusivamente de suas propriedades físico-químicas, por exemplo, coeficiente de partição (P) e pKa, para promoverem o efeito farmacológico evidenciado. Como esta classe de fármacos em geral apresenta baixa potência, seus efeitos são dependentes do uso de doses elevadas ou da acumulação da substância no tecido-alvo. Os anestésicos gerais são um exemplo clássico de substâncias que pertencem a esta classe de fármacos, uma vez que seu mecanismo de ação envolve a depressão inespecífica de biomembranas, elevando o limiar de excitabilidade celular ou a interação inespecífica com sítios hidrofóbicos de proteínas do sistema nervoso central, provocando perda de consciência.[4-6] Nesse caso, em que a complexação do fármaco com macromoléculas da biofase ocorre predominantemente por meio de interações de van der Waals, a lipossolubilidade do fármaco está diretamente relacionada à sua potência, como exemplificado comparativamente na Figura 1.1, para os anestésicos halotano (1.1), isoflurano (1.2) e sevoflurano (1.3).[5-7]

Em alguns casos, a alteração das propriedades físico-químicas em função de modificações estruturais de um fármaco pode alterar seu mecanismo de interação com a biofase. Um clássico exemplo diz respeito à classe dos anticonvulsivantes, como o pentobarbital (1.4), cuja simples alteração de um átomo de oxigênio por um átomo de enxofre, com maior polarizabilidade, confere um incremento de lipossolubilidade que altera o perfil de atividade estruturalmente específico de 1.4 sobre o complexo receptor GABA ionóforo, para uma ação anestésica inespecífica evidenciada para o tiopental (1.5) (Figura 1.2).[6,8]



(1.1)

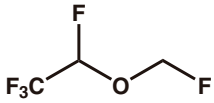
Coeficiente de Partição óleo:gás = 224
Coeficiente de Partição cérebro:plasma = 1,94
MAC_{50} = 0,7 % de 1 atm



(1.2)

Coeficiente de Partição óleo:gás = 90,8
Coeficiente de Partição cérebro:plasma = 1,57
MAC_{50} = 1,15 % de 1 atm

MAC_{50} = Concentração alveolar mínima necessária para provocar imobilidade em 50% dos pacientes



(1.3)

Coeficiente de Partição óleo:gás = 47,2
Coeficiente de Partição cérebro:plasma = 1,70
MAC_{50} = 2,1 % de 1 atm

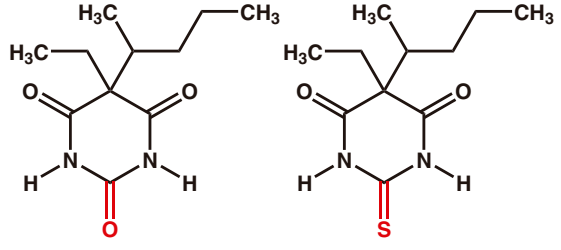
FIGURA 1.1 ► CORRELAÇÃO ENTRE AS PROPRIEDADES FISICO-QUÍMICAS E A ATIVIDADE ANESTÉSICA DOS FÁRMACOS ESTRUTURALMENTE INESPECÍFICOS (1.1), (1.2) E (1.3).

Por outro lado, durante o desenvolvimento de uma família de antagonistas de receptores de adenosina A_1, foi possível identificar o protótipo imidazo[4,5-*b*]piridínico (1.6), o qual, embora apresentasse a eficácia desejada nos ensaios clínicos como cardiotônico, promovia em alguns dos pacientes o aparecimento de *flashes* brilhantes resultantes de suas ações inespecíficas no sistema nervoso central.[9] Modificações estruturais visando à redução de sua permeabilidade pela barreira hematencefálica resultaram na descoberta da sulmazola (1.7), análogo com o grupo sulfinila que, por apresentar reduzido valor de coeficiente de partição (Log P), não apresenta os efeitos centrais indesejáveis (Figura 1.3).[10]

FÁRMACOS ESTRUTURALMENTE ESPECÍFICOS

Os fármacos *estruturalmente específicos* exercem seu efeito biológico pela interação seletiva com uma determinada biomacromolécula-alvo que, na maior parte dos casos, são enzimas, receptores metabotrópicos (acoplados a proteína G), receptores ionotrópicos (acoplados a canais iônicos), receptores ligados a quinases, receptores nucleares e, ainda, ácidos nucleicos.

O reconhecimento molecular do fármaco (micromolécula) pela biomacromolécula é dependente do arranjo espacial dos grupamentos funcionais e das propriedades estruturais da micromolécula, que devem ser complementares ao sítio de ligação localizado na biomacromolécula, ou seja, o sítio receptor.



(1.4) (1.5)

FIGURA 1.2 ► INFLUÊNCIA DA MODIFICAÇÃO MOLECULAR NO MECANISMO DE AÇÃO DOS BARBITURATOS (1.4) E (1.5).

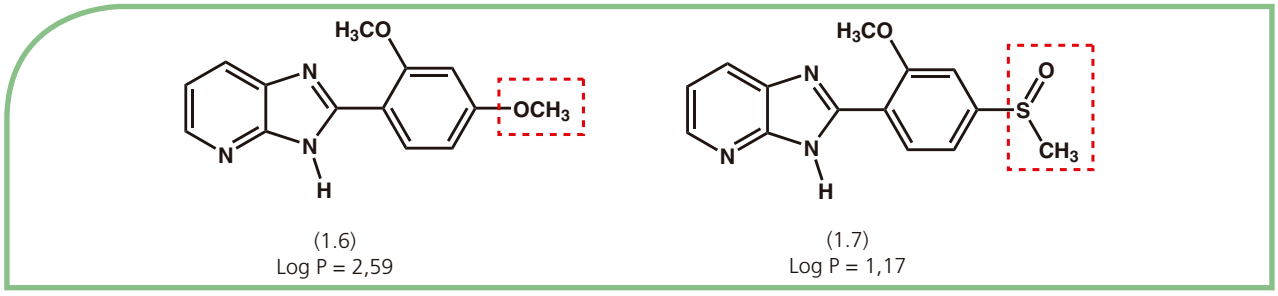


FIGURA 1.3 ▶ INFLUÊNCIA DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO (P) NOS EFEITOS CENTRAIS INESPECÍFICOS DOS PROTÓTIPOS CANDIDATOS A FÁRMACOS CARDIOTÔNICOS (1.6) E (1.7).

A complementaridade molecular necessária para a interação da micromolécula com a biomacromolécula receptora pode ser simplificada ilustrativamente pelo modelo *chave-fechadura* (Figura 1.4).[11,12] Neste modelo, proposto pelo químico alemão Emil Fischer para explicar a especificidade da interação enzima-substrato,[11] pode-se considerar a biomacromolécula como a *fechadura*, o sítio receptor como a "*fenda da fechadura*", isto é, região da biomacromolécula que interagirá diretamente com a micromolécula (fármaco), e as *chaves* como ligantes do sítio receptor. Na aplicação deste modelo, a ação de "abrir a porta" ou "não abrir a porta" representam as respostas biológicas decorrentes da interação *chave-fechadura*.[11,12] A análise da Figura 1.4 permite evidenciarem-se três principais tipos de chaves: a) *chave original*, que se encaixa adequadamente com a fechadura, permitindo a abertura da porta, e corresponderia ao agonista natural (endógeno) ou substrato natural, que interage com o sítio receptor da biomacromolécula localizado respectivamente em uma proteína-receptora ou enzima, desencadeando uma resposta biológica; b) *chave modificada,* que tem propriedades estruturais que a tornam semelhantes à chave original e permitem seu acesso à fechadura e consequente abertura da porta, e corresponderia ao agonista modificado da biomacromolécula, sintético ou de origem natural, capaz de ser reconhecido complementarmente pelo sítio receptor e promover uma resposta biológica qualitativamente similar àquela do agonista natural, mas com diferentes magnitudes; c) *chave falsa,* que apresenta propriedades estruturais mínimas que permitem seu acesso à fechadura, sem, entretanto, ser capaz de permitir a abertura da porta, e corresponderia ao antagonista, sintético ou de origem natural, capaz de se ligar ao sítio receptor sem promover a resposta biológica e bloqueando a ação do agonista endógeno e/ou modificado.

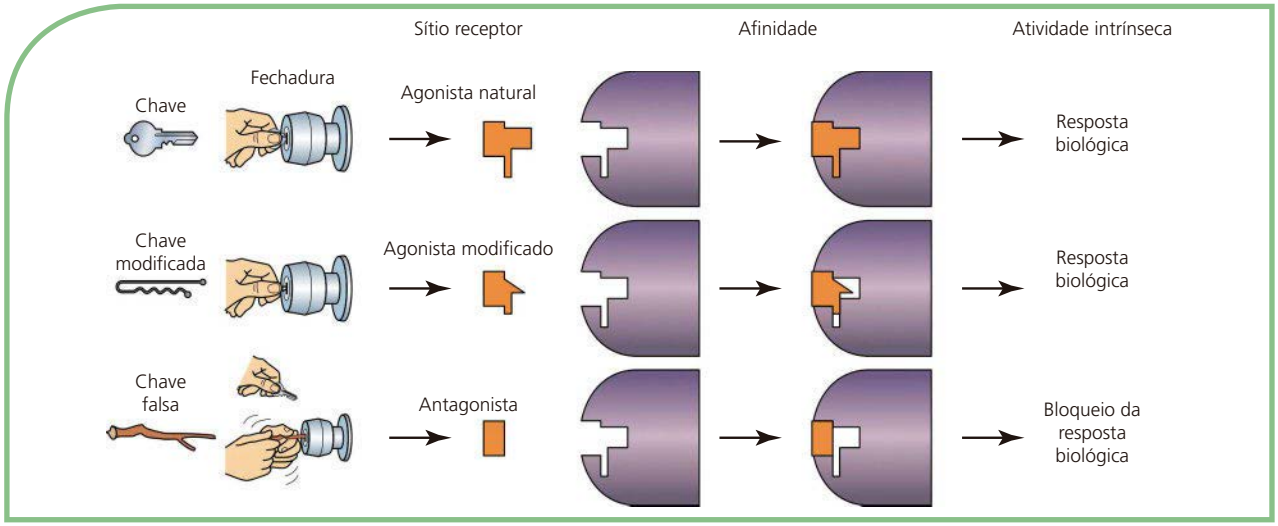


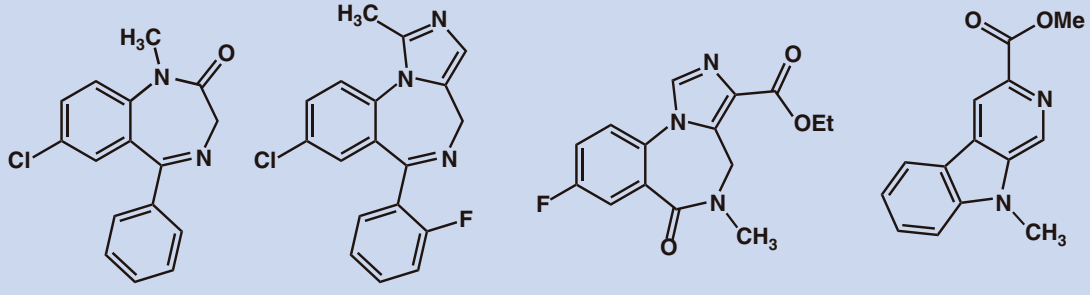
FIGURA 1.4 ▶ MODELO CHAVE-FECHADURA E O RECONHECIMENTO LIGANTE-RECEPTOR.

Nos três casos em questão, é possível distinguir duas etapas relevantes desde a interação da micromolécula ligante com a biomacromolécula, que contém a subunidade receptora, até o desenvolvimento da resposta biológica resultante: a) interação ligante-receptor propriamente dita – expressa quantitativamente pelo termo afinidade, traduz a capacidade da micromolécula em se complexar com o sítio complementar de interação; b) promoção da resposta biológica – expressa quantitativamente pelo termo atividade intrínseca, traduz a capacidade do complexo ligante-receptor de desencadear uma determinada resposta biológica (Figura 1.4). O Quadro 1.1 ilustra essas considerações com o exemplo das substâncias (1.8-1.11), que atuam como ligantes de receptores benzodiazepínicos,[13] e incluem os fármacos diazepam (1.8) e midazolam (1.9), que atuam como agonistas e promovem o característico efeito sedativo, hipnótico e anticonvulsivante desta classe terapêutica.[14] Cabe destacar que as substâncias (1.8-1.11) são ligantes com afinidades distintas, uma vez que são reconhecidas diferenciadamente pelos sítios complementares de interação localizados no biorreceptor-alvo. Neste caso, o composto imidazolobenzodiazepínico flumazenil (1.10) é aquele que apresenta maior afinidade pelo receptor benzodiazepínico, seguido do derivado β-carbolínico (1.11) e, por fim, os fármacos 1.9 e 1.8 respectivamente. Entretanto, uma maior afinidade não traduz a capacidade de o ligante produzir uma determinada resposta biológica, como pode-se evidenciar pela análise comparativa dos derivados (1.9), (1.10) e (1.11), que apresentam atividades intrínsecas distintas, isto é, agonista, antagonista e agonista inverso, respectivamente. Considerando-se que a ação terapêutica desta classe é devida à atividade agonista sobre os receptores benzodiazepínicos, pode-se concluir que o derivado (1.9), apesar de apresentar menor afinidade relativa por este receptor, é um melhor candidato a fármaco ansiolítico e anticonvulsivante do que os derivados (1.10) e (1.11).

INTERAÇÕES ENVOLVIDAS NO RECONHECIMENTO MOLECULAR LIGANTE-SÍTIO RECEPTOR

Do ponto de vista qualitativo, o grau de afinidade e a especificidade da ligação micromolécula-sítio receptor são determinados por interações intermoleculares, as quais

QUADRO **1.1** ► AFINIDADE E ATIVIDADE INTRÍNSECA DE LIGANTES DE RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS



diazepam (1.8) | midazolam (1.9) | flumazenil (1.10) | β-CCM (1.11)

SUBSTÂNCIA	AFINIDADE DO LIGANTE ENSAIO DE "BINDING", Ki (nM)	ATIVIDADE INTRÍNSECA DO LIGANTE
1.8	11,0	Agonista
1.9	3,1	Agonista
1.10	1,4	Antagonista
1.11	2,3	Agonista inverso

Ki = constante de afinidade pelos receptores benzodiazepínicos em preparações de cérebros de murinos.
Fonte: Adaptada de Ogris e colaboradores[13] e Fryer.[14]

compreendem forças eletrostáticas, tais como ligações de hidrogênio, dipolo-dipolo, íon-dipolo, ligações covalentes; e interações hidrofóbicas.

FORÇAS ELETROSTÁTICAS

As forças de atração eletrostáticas são aquelas resultantes da interação entre dipolos e/ou íons de cargas opostas, cuja magnitude depende diretamente da constante dielétrica do meio e da distância entre as cargas.

A água apresenta elevada constante dielétrica ($\varepsilon = 80$), devido ao seu momento de dipolo permanente, podendo diminuir as forças de atração e repulsão entre dois grupos carregados, solvatados. Dessa forma, na maior parte dos casos, a interação iônica é precedida pela dessolvatação dos íons, processo que envolve perdas entálpicas e é favorecido pelo ganho entrópico resultante da formação de uma "rede" de interações entre as moléculas de água livres (Figura 1.5). A força da ligação iônica, ~5 kcal/mol, é dependente da diferença de energia da interação íon-íon *versus* a energia dos íons solvatados (Figura 1.5).

No pH fisiológico, alguns aminoácidos presentes nos biorreceptores se encontram ionizados (p. ex., aminoácidos básicos – arginina, lisina, histidina – e aminoácidos com caráter ácido – ácido glutâmico, ácido aspártico), podendo interagir com fármacos que apresentem grupos carregados negativa ou positivamente. O flurbiprofeno (1.12), anti-inflamatório não esteroide que atua inibindo a enzima cicloxigenase (COX),[8] é reconhecido molecularmente por meio de interações com resíduos de aminoácidos do sítio receptor, dentre as quais se destaca a interação do grupamento carboxilato da forma ionizada de 1.12 especificamente com o resíduo de arginina na posição 120 da sequência primária da isoforma 1 da COX (Figura 1.6).[15,16] Cabe destacar que uma ligação iônica reforçada por uma ligação de hidrogênio, como neste caso, pode resultar em expressivo incremento da força de interação, isto é, ~10 kcal/mol.

Adicionalmente, as forças de atração eletrostáticas podem incluir dois tipos de interações, que variam energeticamente entre 1 e 7 kcal/mol:

a) íon-dipolo, força resultante da interação de um íon e uma espécie neutra polarizável, com carga oposta àquela do íon (Figura 1.7);
b) dipolo-dipolo, interação entre dois grupamentos com polarizações de cargas opostas (Figura 1.7). Essa polarização, decorrente da diferença de eletronegatividade entre um heteroátomo (p. ex., oxigênio, nitrogênio ou halogênio) e um átomo de carbono, produz espécies que apresentam aumento da densidade eletrônica do heteroátomo e redução da densidade eletrônica sobre o átomo de carbono, como ilustrado na Figura 1.7, para o grupamento carbonila.

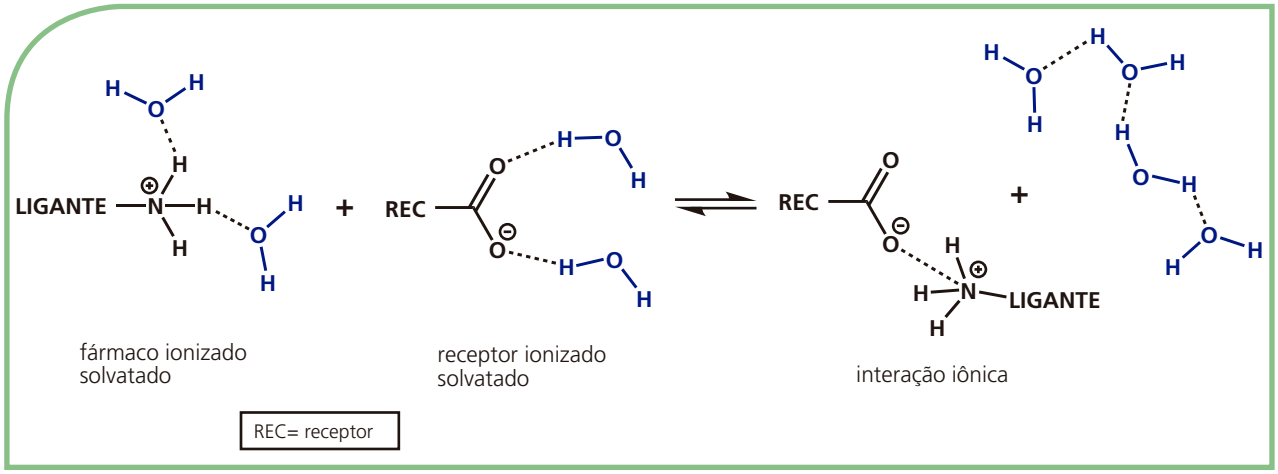


FIGURA **1.5** ▶ INTERAÇÕES IÔNICAS E O RECONHECIMENTO FÁRMACO-RECEPTOR.

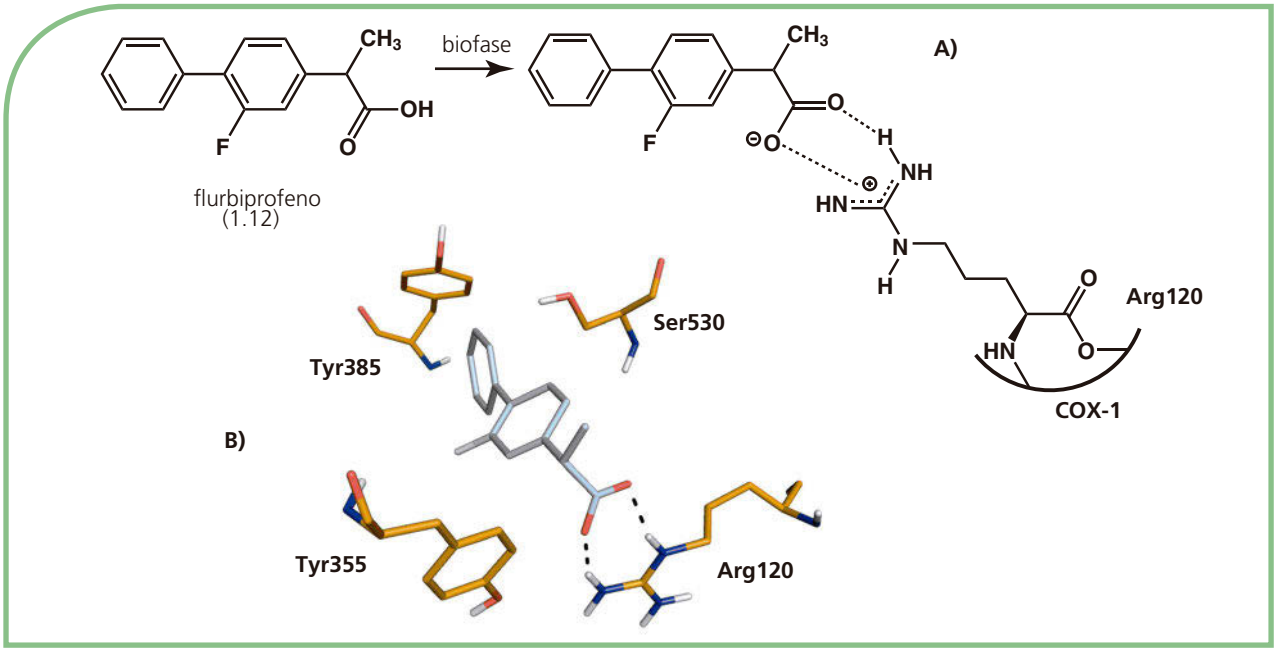


FIGURA **1.6** ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DO FLURBIPROFENO (1.12) PELO RESÍDUO ARG120 DO SÍTIO ATIVO DA COX-1 (PDB ID 3N8Z), VIA INTERAÇÃO IÔNICA. (A) VISÃO BIDIMENSIONAL; (B) VISÃO TRIDIMENSIONAL.

A interação do substrato natural da enzima ferro-heme dependente tromboxana sintase (TXS),[17] isto é, endoperóxido cíclico de prostaglandina H_2 (PGH_2, 1.13), envolve a formação de uma interação íon-dipolo regiosseletiva entre o átomo de ferro do grupamento heme e o átomo de oxigênio em C-11 da função ambidente endoperóxido, polarizada adequadamente (Figura 1.8A). Esse reconhecimento molecular é responsável pelo rearranjo que permite a transformação da PGH_2 (1.13) no autacoide trombogênico e vasoconstritor tromboxana A_2 (TXA_2). Essas evidências do mecanismo catalítico da enzima auxiliaram o desenvolvimento de fármacos antitrombóticos capazes de atuar como inibidores de TXS (TXSi), explorando a interação de sistemas heterocíclicos apresentando átomo de nitrogênio básico como o íon Fe^{++} do grupamento protético heme (Figura 1.8B), como o ozagrel[18] (1.14).

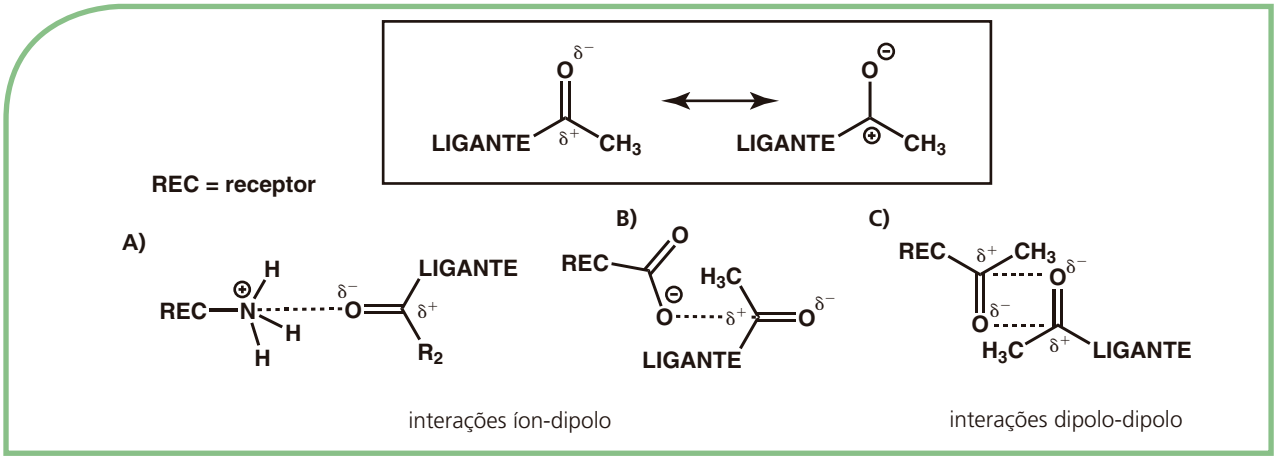


FIGURA **1.7** ▶ INTERAÇÕES ÍON-DIPOLO (A e B); DIPOLO-DIPOLO (C) E O RECONHECIMENTO FÁRMACO-RECEPTOR.

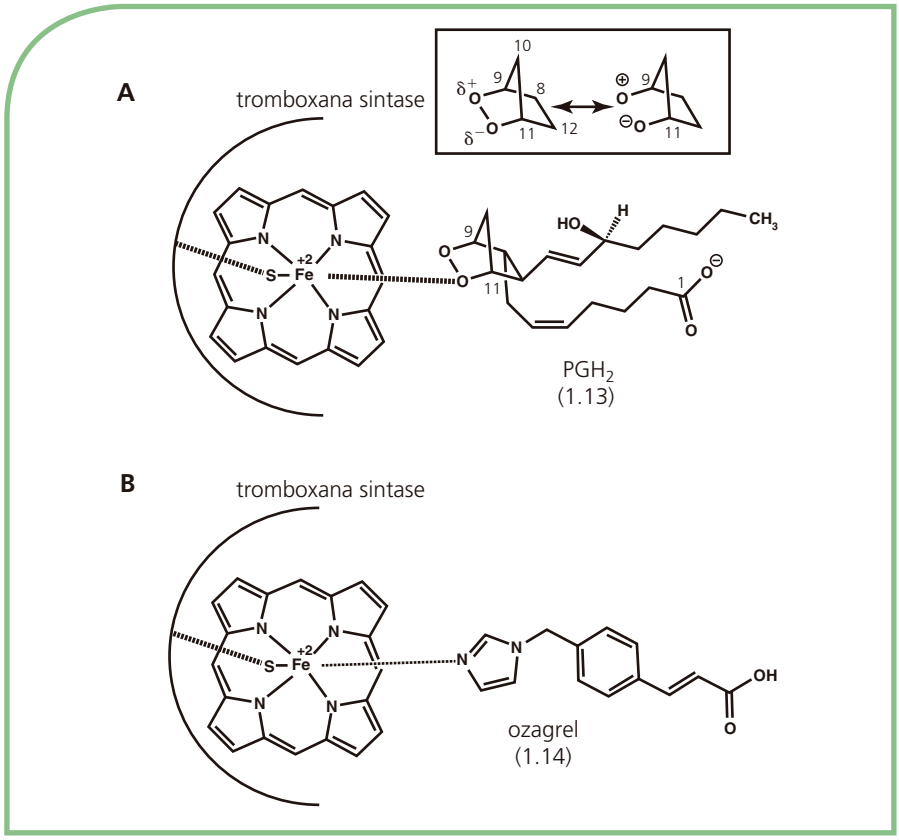


FIGURA **1.8** ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DA PGH_2 (1.13) (A) E DO OZAGREL (1.14) (B) PELO RESÍDUO Fe-HEME DO SÍTIO ATIVO DA TROMBOXANA SINTASE, VIA INTERAÇÕES ÍON-DIPOLO.

Adicionalmente, anéis aromáticos e heteroaromáticos que estão presentes na grande maioria dos fármacos e também na estrutura dos aminoácidos naturais fenilalanina (1.15), tirosina (1.16), histidina (1.17) e triptofano (1.18) podem participar do processo de reconhecimento molecular de um ligante pelo seu biorreceptor-alvo por meio de interações eletrostáticas do tipo dipolo-dipolo conhecidas como empilhamento-π, empilhamento-T, ou alternativamente interações íon-dipolo denominadas de cátion-π. As interações de empilhamento, que apresentam magnitudes variadas dependendo da orientação e variação dos momentos dipolo dos sistemas aromáticos,[19] são decorrentes da aproximação paralela (empilhamento-π) ou ortogonal (empilhamento-T) de dois sistemas aromáticos que apresentam densidades eletrônicas opostas, como ilustrado na Figura 1.9. Por sua vez, as interações cátion-π são resultado da aproximação espacial de um sistema aromático rico em elétrons e uma espécie catiônica, normalmente resultante da ionização de uma amina primária, secundária ou terciária (Figura 1.9).

Essas interações dipolares têm grande relevância no reconhecimento molecular do fármaco antiAlzheimer, tacrina (THA) (1.19), pelo sítio ativo da enzima acetilcolinesterase (AChE), como ilustrado pela interação de empilhamento-π entre seu anel quinolínico e os resíduos de aminoácidos triptofano e fenilalanina nas posições 84 (Trp84) e 330 (Phe330),[20] respectivamente (Figura 1.10A). Ademais, os estudos de Zhong e colaboradores[21] demonstraram que as interações cátion-π são importantes para o reconhecimento molecular da acetilcolina (1.20) pelos receptores nicotínicos (nAChR), resultando na sua ativação, e que variações eletrônicas no anel indólico do resíduo de triptofano localizado na posição 149 da subunidade α do biorreceptor (Trp149) são capazes de afetar a energia da interação com o grupo trimetilamônio do neurotransmissor (Figura 1.10B).

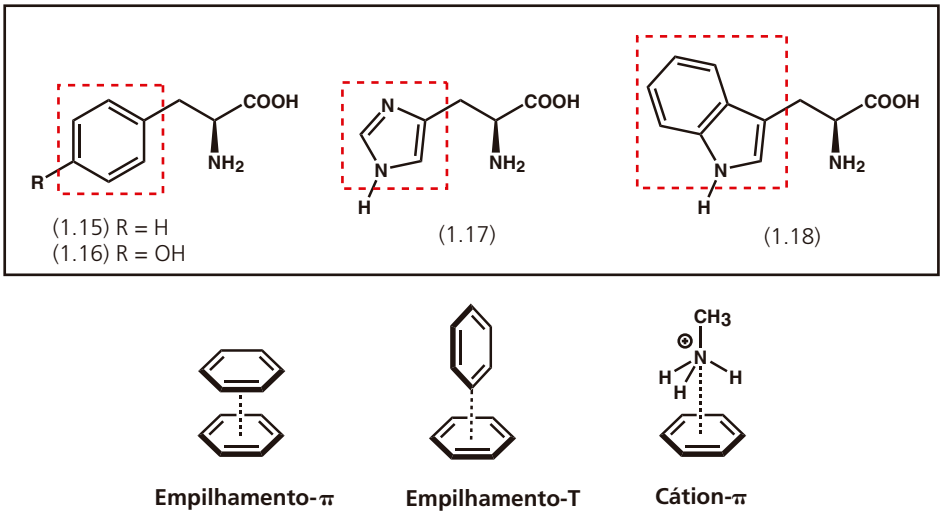


FIGURA **1.9** ▶ PRINCIPAIS AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS E A REPRESENTAÇÃO DE INTERAÇÕES ELETROSTÁTICAS DE EMPILHAMENTO π, EMPILHAMENTO T E CÁTION-π.

Mais recentemente, outro grupo de interações do tipo dipolo-dipolo vem crescendo em importância na compreensão dos aspectos estruturais associados ao reconhecimento ligante-receptor e no planejamento de novos candidatos a fármacos, a saber, as interações de halogênio.[22] Essas interações não covalentes atípicas, análogas às interações de hidrogênio, são, em geral, decorrentes da polarização de uma ligação carbono-halogênio com a formação de uma região de potencial eletrostático positivo na superfície do

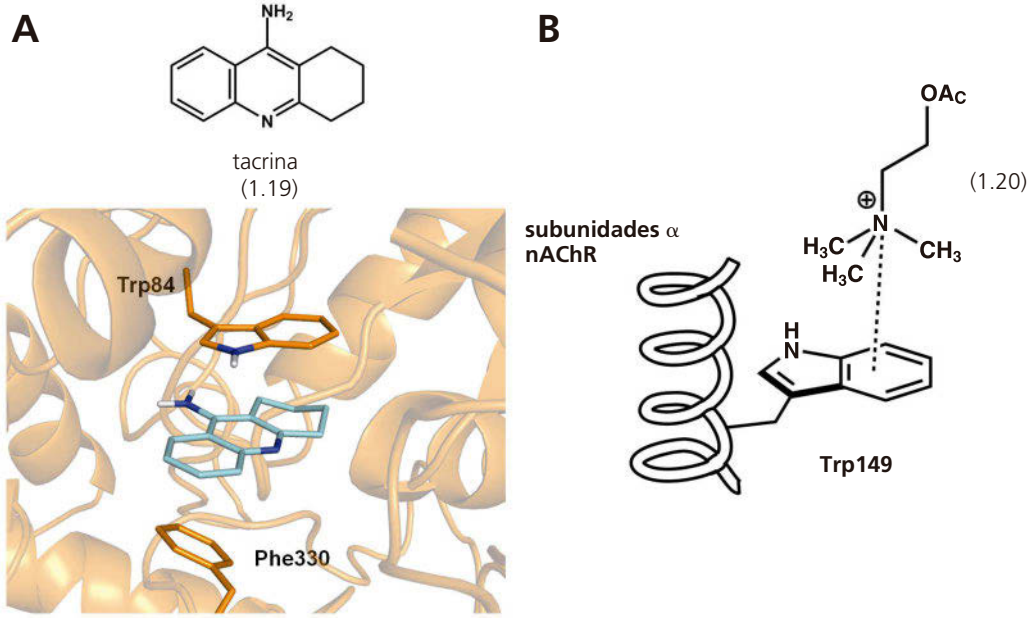


FIGURA **1.10** ▶ A) RECONHECIMENTO MOLECULAR DA TACRINA (1.19) POR INTERAÇÕES DE EMPILHAMENTO-π COM AMINOÁCIDOS TRP84 E PHE330 DO SÍTIO ATIVO DA ACETILCOLINESTERASE (PDB ID 1ACJ); B) REPRESENTAÇÃO DA INTERAÇÃO CÁTION-π ENVOLVIDA NO RECONHECIMENTO MOLECULAR DO NEUROTRANSMISSOR ACETILCOLINA (1.20) PELO RESÍDUO DE AMINOÁCIDO TRP149 DA SUBUNIDADE α DE RECEPTORES NICOTÍNICOS (nAChR).

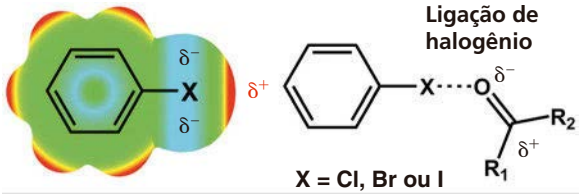


FIGURA **1.11** ▶ POLARIZAÇÃO DA LIGAÇÃO CARBONO-HALOGÊNIO E A REPRESENTAÇÃO DE INTERAÇÕES DE HALOGÊNIO COM GRUPOS FUNCIONAIS CAPAZES DE ATUAR COM BASES DE LEWIS, COMO O ÁTOMO DE OXIGÊNIO DA SUBUNIDADE CARBONILA.

átomo de halogênio (cloro, bromo ou iodo) do lado oposto do eixo da ligação carbono-halogênio[23] (Figura 1.11). Essa região deficiente de elétrons é capaz de interagir com grupos funcionais capazes de atuar como bases de Lewis, com energias variando entre 1 e 5 kcal/mol, dependendo do átomo de halogênio envolvido (Figura 1.11). Essa interação pode ser ilustrativamente exemplificada na identificação do derivado halogenado[24] (1.22), um potente inibidor de catepsina L, planejado pela troca de uma subunidade metila do protótipo precursor (1.21) por um átomo de iodo capaz de fazer ligação de halogênio com o oxigênio carbonílico do resíduo de glicina na posição 61 (Gly61) que resulta em um incremento de 20 vezes na afinidade pelo biorreceptor-alvo (Figura 1.12).

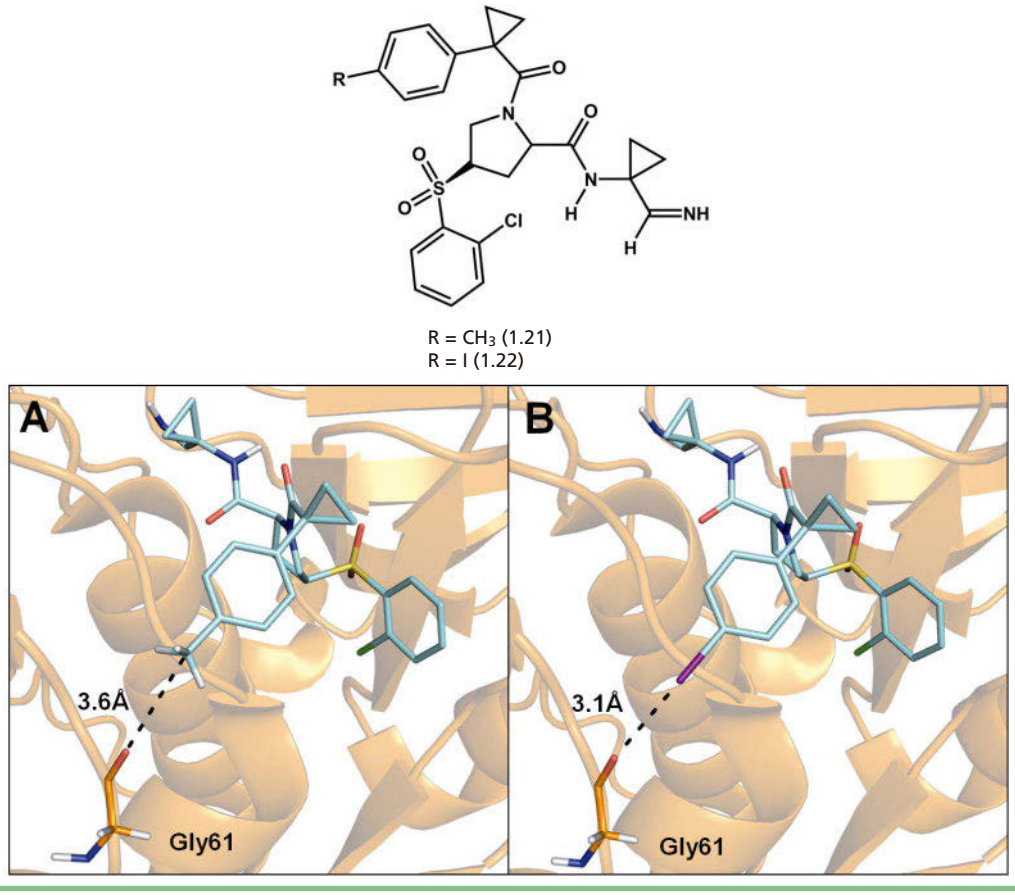


FIGURA **1.12** ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DIFERENCIADO DE INIBIDORES DE CATEPSINA L APRESENTADO GRUPAMENTO METILA (1.21) (A, PDB ID 2XU5) OU ÁTOMO DE IODO (1.22) (B, PDB ID 2YJ8) PELO RESÍDUO GLY81 DO SÍTIO ATIVO, VIA INTERAÇÃO DE HALOGÊNIO.

FORÇAS DE DISPERSÃO

Estas forças atrativas, conhecidas como forças de dispersão de London, tipo de interação de van der Waals, caracterizam-se pela aproximação de moléculas apolares apresentando dipolos induzidos. Estes dipolos são resultado de uma flutuação local transiente (10^{-6} s) de densidade eletrônica entre grupos apolares adjacentes, que não apresentam momento de dipolo permanente. Normalmente, essas interações de fraca energia, isto é, 0,5 a 1,0 kcal/mol, ocorrem em função da polarização transiente de ligações carbono-hidrogênio ou carbono-carbono (Figura 1.13).

Apesar de envolverem fracas energias de interação, as forças de dispersão são de extrema importância para o processo de reconhecimento molecular do fármaco pelo sítio receptor, uma vez que, normalmente, se caracterizam por interações múltiplas que, somadas, acarretam contribuições energéticas significativas. A losartana (1.23), fármaco anti-hipertensivo que atua como antagonista de receptores de angiotensina II do subtipo 1 (AT_1R), faz importantes interações de van der Waals entre suas subunidades *n*-butila e bifenila com os resíduos de aminoácidos hidrofóbicos localizados na bolsa lipofílica L1 (Phe182, Phe171 e Ala163) e com o resíduo de valina em posição 108 (Val108), respectivamente[25,26] (Figura 1.14).

INTERAÇÕES HIDROFÓBICAS

Como as forças de dispersão, as interações hidrofóbicas são individualmente fracas (*cerca de* 1 kcal/mol) e ocorrem em função da interação entre cadeias ou subunidades apolares. Normalmente, as cadeias ou subunidades hidrofóbicas, presentes tanto no sítio receptor como no ligante, se encontram organizadamente solvatadas por camadas de moléculas de água. A aproximação das superfícies hidrofóbicas promove o colapso da estrutura organizada da água, permitindo a interação ligante-receptor à custa do ganho entrópico associado à desorganização do sistema. Em vista do grande número de subunidades hidrofóbicas presentes nas estruturas de peptídeos e fármacos, essa interação pode ser considerada importante para o reconhecimento da micromolécula pela biomacromolécula, como exemplificado na Figura 1.15, para a interação do fator de ativação plaquetária (PAF, 1.24) com o seu biorreceptor, por meio do reconhecimento da cadeia alquílica C-16 por uma bolsa lipofílica presente na estrutura da proteína receptora.[27,28]

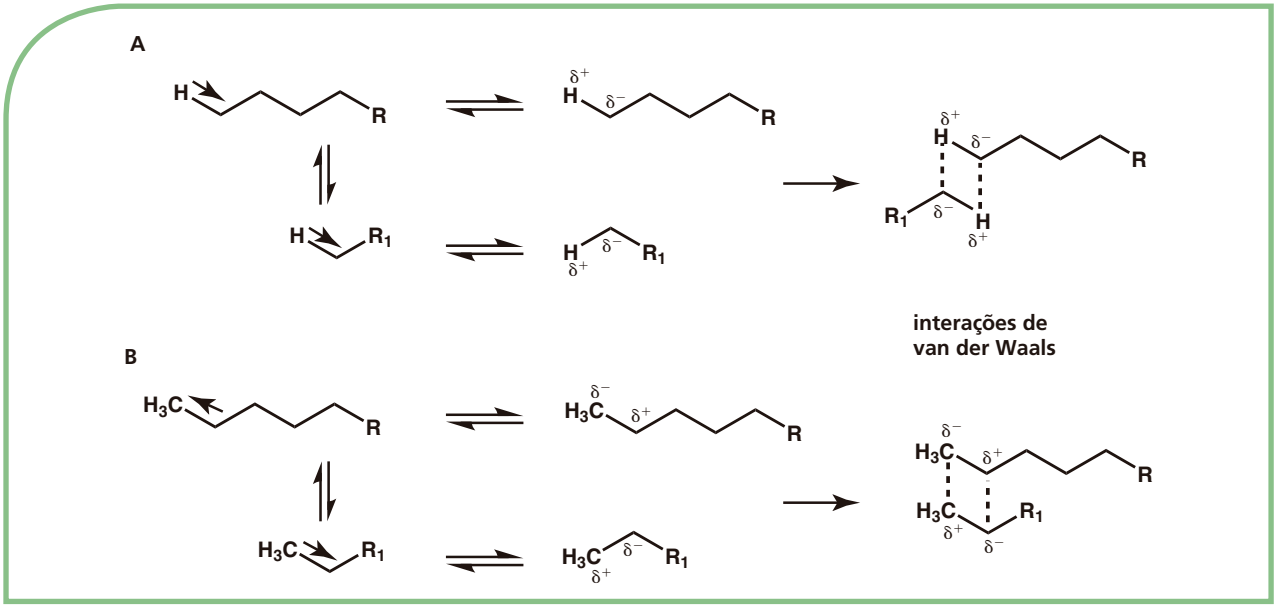


FIGURA **1.13** ▶ INTERAÇÕES DIPOLO-DIPOLO PELA POLARIZAÇÃO TRANSIENTE DE LIGAÇÕES CARBONO-HIDROGÊNIO (A) OU CARBONO-CARBONO (B).

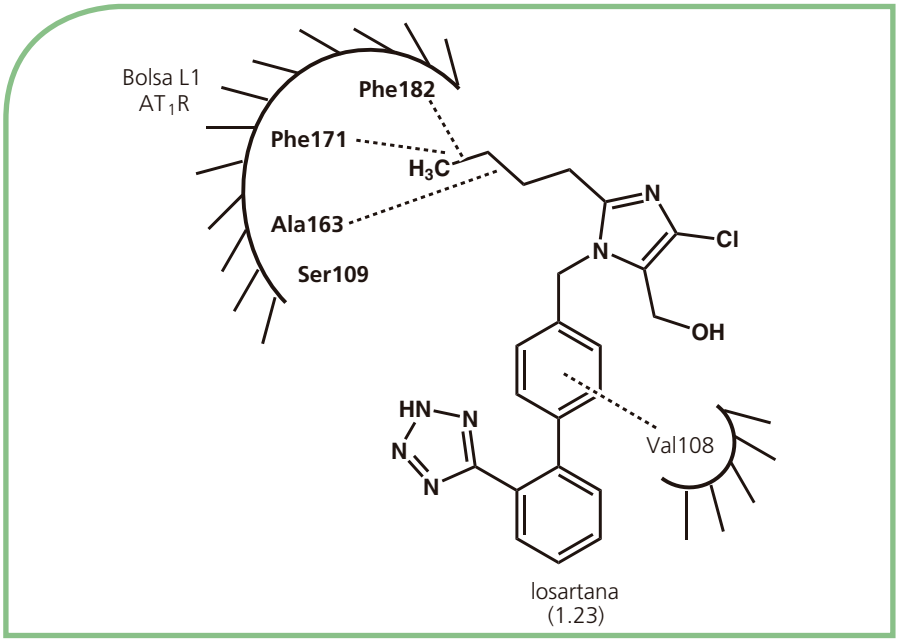


FIGURA **1.14** ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DA CADEIA LATERAL E SUBUNIDADE BIFENILA DA LOSARTANA (1.23) POR MEIO DE INTERAÇÕES DE VAN DER WAALS COM RESÍDUOS DE AMINOÁCIDOS HIDROFÓBICOS DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II DO SUBTIPO AT_1.

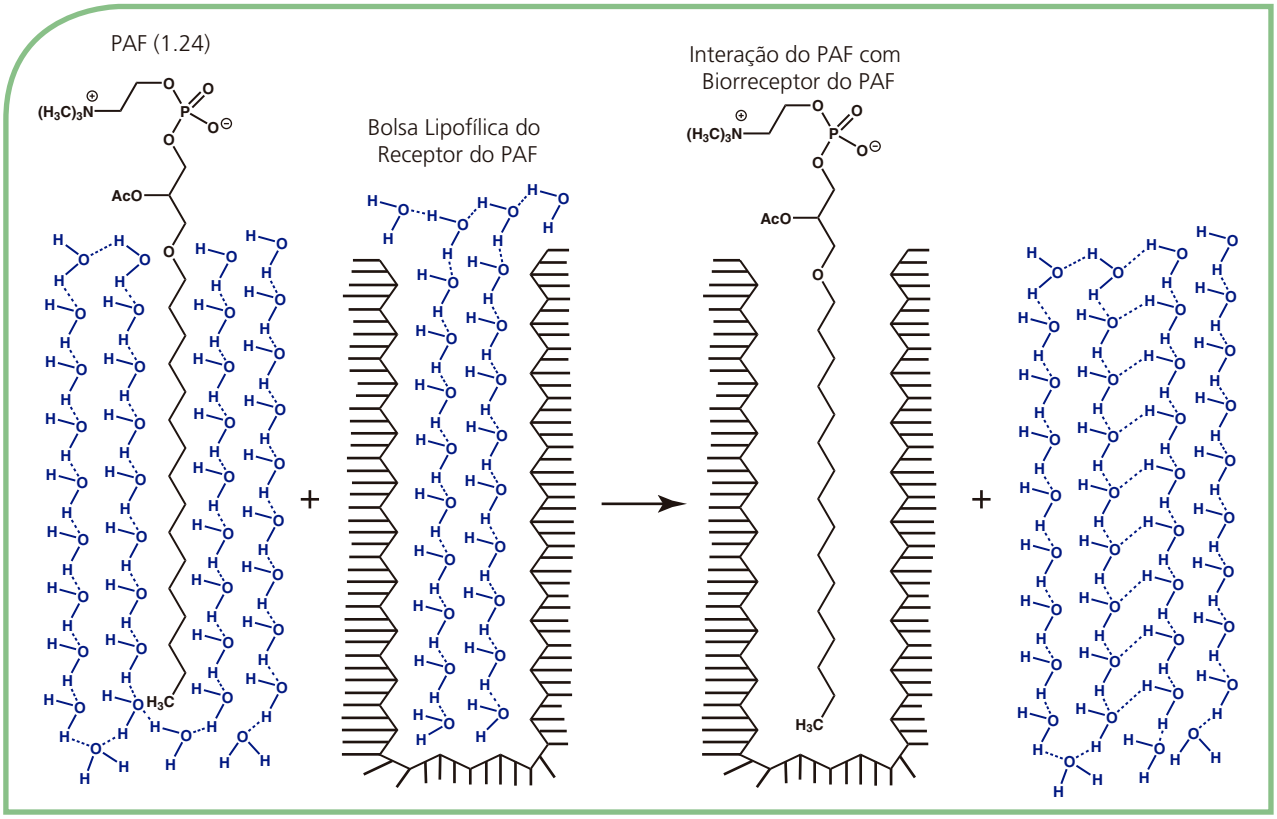


FIGURA **1.15** ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DO PAF (1.24) VIA INTERAÇÕES HIDROFÓBICAS COM A BOLSA LIPOFÍLICA DE SEU BIORRECEPTOR.

LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO (LIGAÇÃO-H)

As ligações de hidrogênio (ligação-H) são as mais importantes interações não covalentes existentes nos sistemas biológicos, sendo responsáveis pela manutenção das conformações bioativas de macromoléculas nobres, essenciais à vida: α-hélices e folhas β das proteínas (Figura 1.16) e das bases purinas-pirimidinas dos ácidos nucleicos (Figura 1.17).

Essas interações são formadas entre heteroátomos eletronegativos, como oxigênio, nitrogênio, flúor, e o átomo de hidrogênio de ligações **O-H**, **N-H** e **F-H**, como resultado de suas polarizações (Figura 1.18). Cabe destacar que, apesar de normalmente a ligação C-H não apresentar polarização suficiente para favorecer a formação de ligações de hidrogênio, o forte efeito indutivo promovido pela introdução de dois átomos de flúor pode compensar este comportamento, tornando o grupo diflurometila (**F_2C-H**) um bom doador de ligações de hidrogênio[29] (Figura 1.18).

Inúmeros exemplos de fármacos que são reconhecidos molecularmente por meio de ligações de hidrogênio podem ser citados: dentre eles, pode-se destacar ilustrativamente a interação do antiviral saquinavir (1.25) com o sítio ativo da protease do vírus HIV-1 (Figura 1.19).[30,31] O reconhecimento desse inibidor enzimático (1.25) envolve a participação de ligações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos do sítio ativo, diretas ou intermediadas por moléculas de água (Figura 1.19).

LIGAÇÃO COVALENTE

As interações intermoleculares envolvendo a formação de ligações covalentes são de elevada energia, ou seja, 77 a 88 kcal/mol. Considerando-se que, na temperatura comum dos sistemas biológicos (30 a 40 °C), ligações mais fortes do que 10 kcal/mol são dificilmente rompidas em processos não enzimáticos, os complexos fármaco-receptores envolvendo ligações covalentes são raramente desfeitos, culminando em inibição enzimática irreversível ou inativação do sítio receptor.

Essa interação, envolvendo a formação de uma ligação sigma entre dois átomos que contribuem cada qual com um elétron, eventualmente, ocorre com fármacos que apresentam grupamentos com acentuado caráter eletrofílico e bionucleófilos orgânicos. O ácido acetilsalicílico (AAS, 1.26) e a benzilpenicilina (1.27) são dois exemplos de fárma-

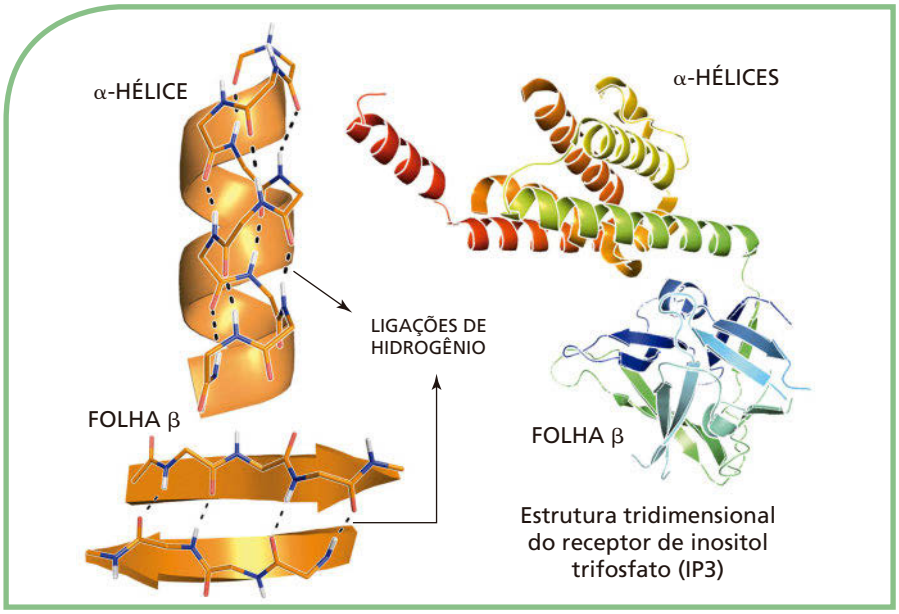


FIGURA **1.16** ▶ LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E A MANUTENÇÃO DA ESTRUTURA TERCIÁRIA DE PROTEÍNAS (P. EX., RECEPTOR DO INOSITOL TRIFOSFATO COMPLEXADO COM IP3, PDB ID 1N4K).

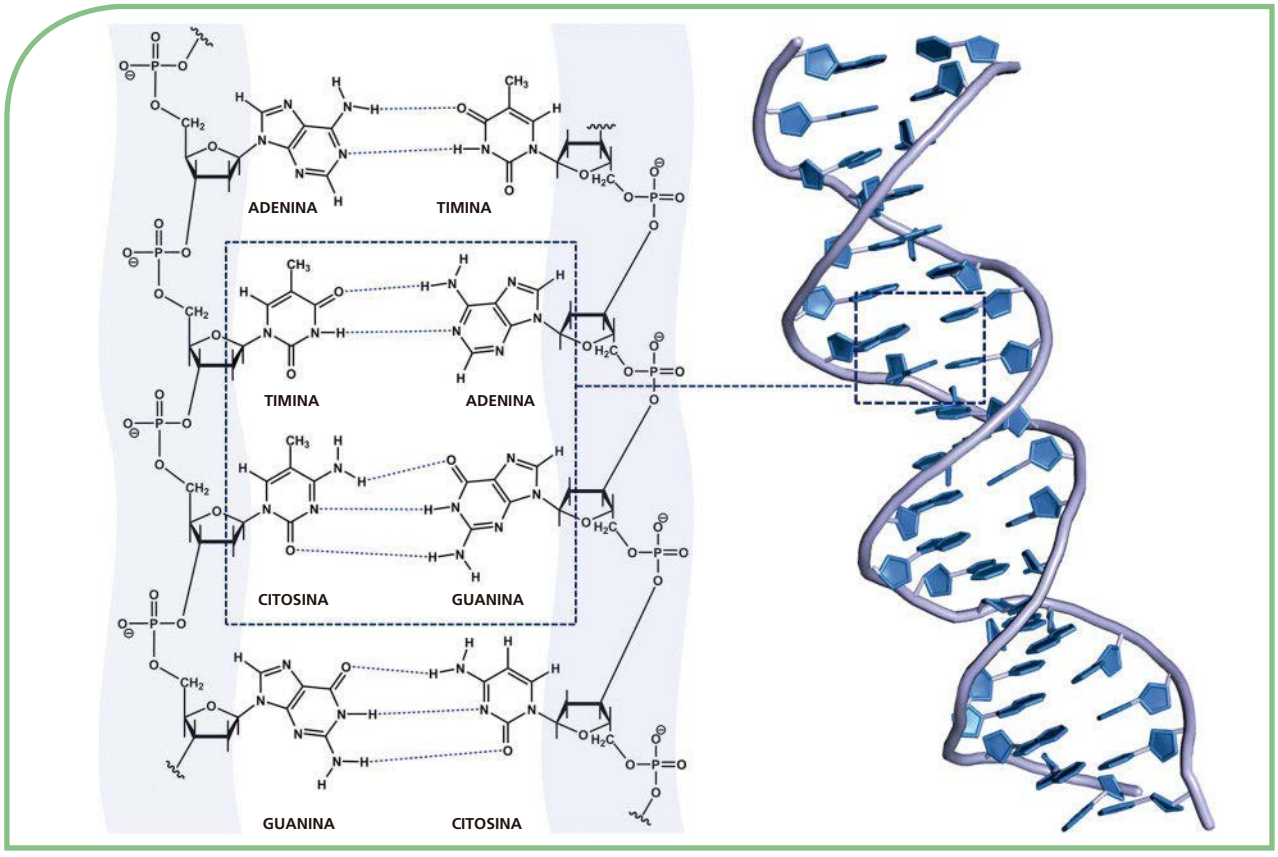


FIGURA **1.17** ▶ LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO E A MANUTENÇÃO DA ESTRUTURA DUPLA FITA DO DNA.

cos que atuam como inibidores enzimáticos irreversíveis, cujo reconhecimento molecular envolve a formação de ligações covalentes.*

O ácido acetilsalicílico (1.26) apresenta propriedades anti-inflamatórias e analgésicas decorrentes do bloqueio da biossíntese de prostaglandinas inflamatogênicas e pró-algésicas, devido à inibição da enzima prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS).[32]

* No Capítulo 6 é apresentado o mecanismo de ação do AAS.

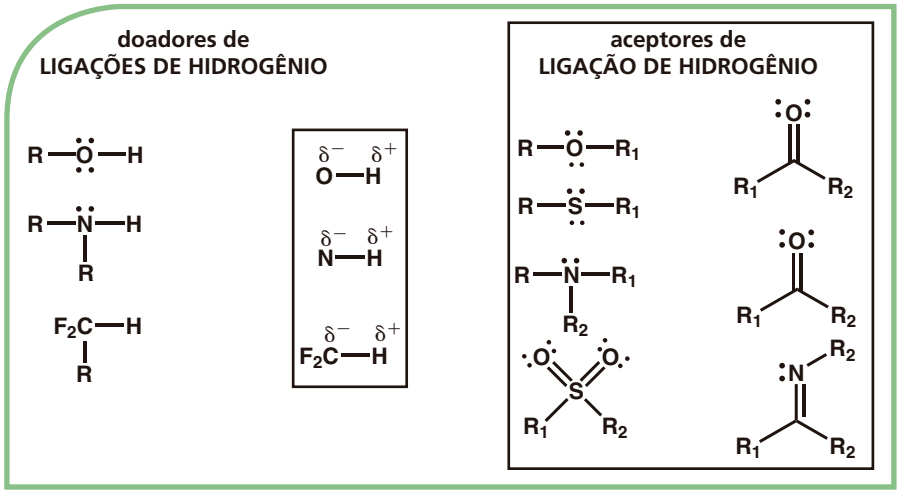


FIGURA **1.18** ▶ EXEMPLOS DE GRUPOS FUNCIONAIS CAPAZES DE ATUAR COMO DOADORES E ACEPTORES DE LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO.

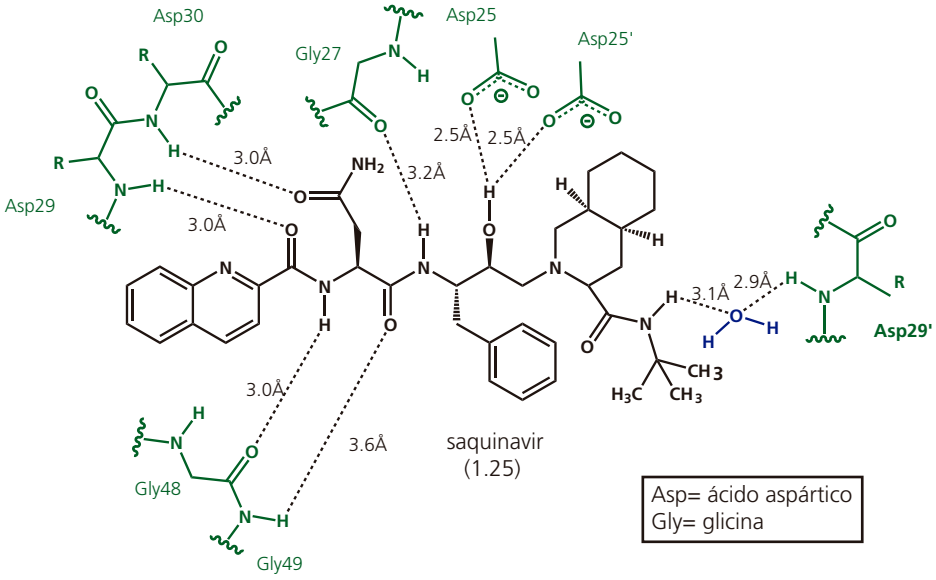


FIGURA 1.19 ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DO ANTIVIRAL SAQUINAVIR (1.25) PELO SÍTIO ATIVO DA ASPARTIL PROTEASE DO HIV-1, VIA INTERAÇÕES DE HIDROGÊNIO. AS DISTÂNCIAS EM ANGSTROM (Å) ENTRE OS ÁTOMOS ENVOLVIDOS ESTÃO REPRESENTADAS NAS LINHAS TRACEJADAS QUE INDICAM A INTERAÇÃO.

Essa interação fármaco-receptor é de natureza irreversível em função da formação de uma ligação covalente resultante do ataque nucleofílico da hidroxila do aminoácido serina-530 (Ser530) ao grupamento eletrofílico acetila presente em (1.26) (Figura 1.20), promovendo a transacetilação deste sítio enzimático.[33] Cabe salientar que atualmente se considera que a inibição da enzima prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS) pelo AAS é um processo *pseudoirreversível*, pois o fragmento Ser-530-OAc é hidrolisado de forma tempo-dependente regenerando a enzima PGHS.

Outro exemplo diz respeito ao mecanismo de ação da benzilpenicilina (Penicilina G, 1.27) e outras penicilinas semissintéticas, classificadas como antibióticos β-lactâmicos, que atuam inibindo a *D,D*-carboxipeptidase, enzima responsável pela formação de ligações peptídicas cruzadas no peptideoglicano da parede celular bacteriana, por meio de processos de transpeptidação[34] (Figura 1.21).

O reconhecimento molecular deste fármaco (1.27) pelo sítio catalítico da enzima é função de sua similaridade estrutural com a subunidade terminal *D*-Ala-*D*-Ala do peptideoglicano. Entretanto, a ligação peptídica inclusa no anel β-lactâmico de 1.27 se caracteriza como um centro altamente eletrofílico, como ilustra o mapa de potencial eletrostático descrito na Figura 1.21. Dessa forma, o ataque nucleofílico da hidroxila do resíduo serina da tríade catalítica da enzima ao centro eletrofílico de 1.27 promove a abertura do anel de quatro membros e a formação de uma ligação covalente, responsável pela inibição irreversível da enzima (Figura 1.21).

Cabe destacar que, a despeito das ligações covalentes serem aquelas de mais alta energia, seu uso no planejamento de fármacos de ação dinâmica, isto é, que modulam alvos moleculares próprios do organismo humano, não é a mais adequada em função da potencial toxicidade oriunda da reatividade dos grupos eletrofílicos da estrutura do fármaco com diferentes bionucleófilos orgânicos e também da irreversibilidade decorrente da interação com o biorreceptor-alvo. Por outro lado, é extremamente frequente a ocorrência desse tipo de interação na estrutura de fármacos quimioterápicos, incluindo antibacterianos, antiprotozoários, antifúngicos e antitumorais, onde a inibição irreversível de alvo molecular do patógeno causador da doença é desejável.

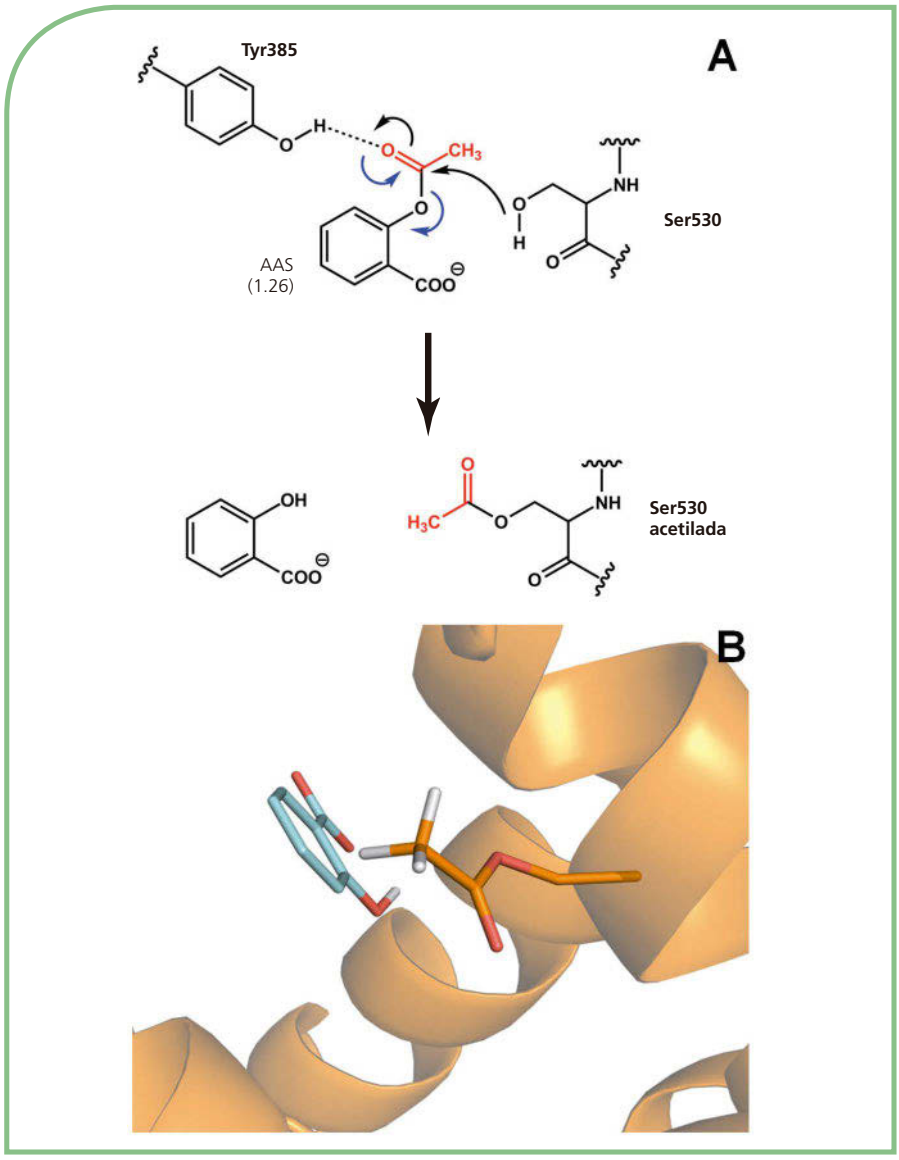


FIGURA **1.20** ▶ MECANISMO DE INIBIÇÃO IRREVERSÍVEL DA PGHS PELO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS, 1.26), VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO COVALENTE. A) MECANISMO HIPOTÉTICO DA REAÇÃO; B) REPRESENTAÇÃO TRIDIMENSIONAL DO SÍTIO ATIVO DA PGHS INIBIDA PELA ACETILAÇÃO DO RESÍDUO DE SERINA 530 (SER530) (PDB ID 1PTH).

FATORES ESTEREOQUÍMICOS E CONFORMACIONAIS ENVOLVIDOS NO RECONHECIMENTO MOLECULAR LIGANTE-SÍTIO RECEPTOR

Apesar do modelo chave-fechadura ser útil na compreensão dos eventos envolvidos no reconhecimento molecular ligante-receptor, caracteriza-se como uma representação parcial da realidade, uma vez que as interações entre a biomacromolécula (receptor) e a micromolécula (fármaco) apresentam características tridimensionais dinâmicas. Dessa forma, o volume molecular do ligante, as distâncias interatômicas e o arranjo espacial entre os grupamentos farmacofóricos compõem aspectos fundamentais na compreensão das diferenças na interação fármaco-receptor. A Figura 1.22, que descreve o complexo entre a enzima HMG-CoA redutase pelo inibidor atorvastatina (1.28), ilustra a

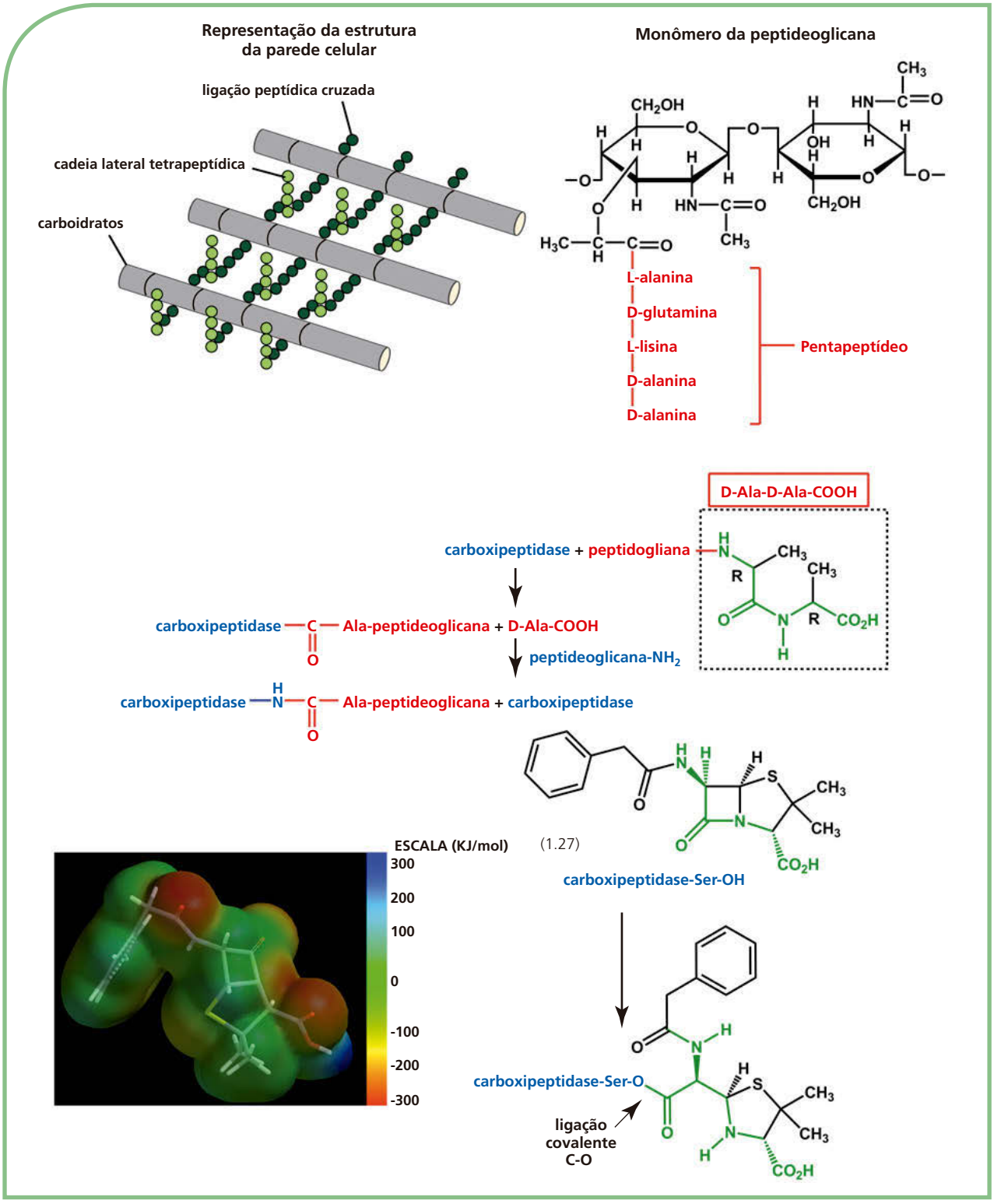


FIGURA **1.21** ▶ ESTRUTURA GERAL DA PAREDE CELULAR BACTERIANA E O MECANISMO DE INIBIÇÃO IRREVERSÍVEL DA CARBOXIPEPTIDASE PELA BENZILPENICILINA (1.27), VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO COVALENTE. À ESQUERDA, MAPA DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO DE 1.27.

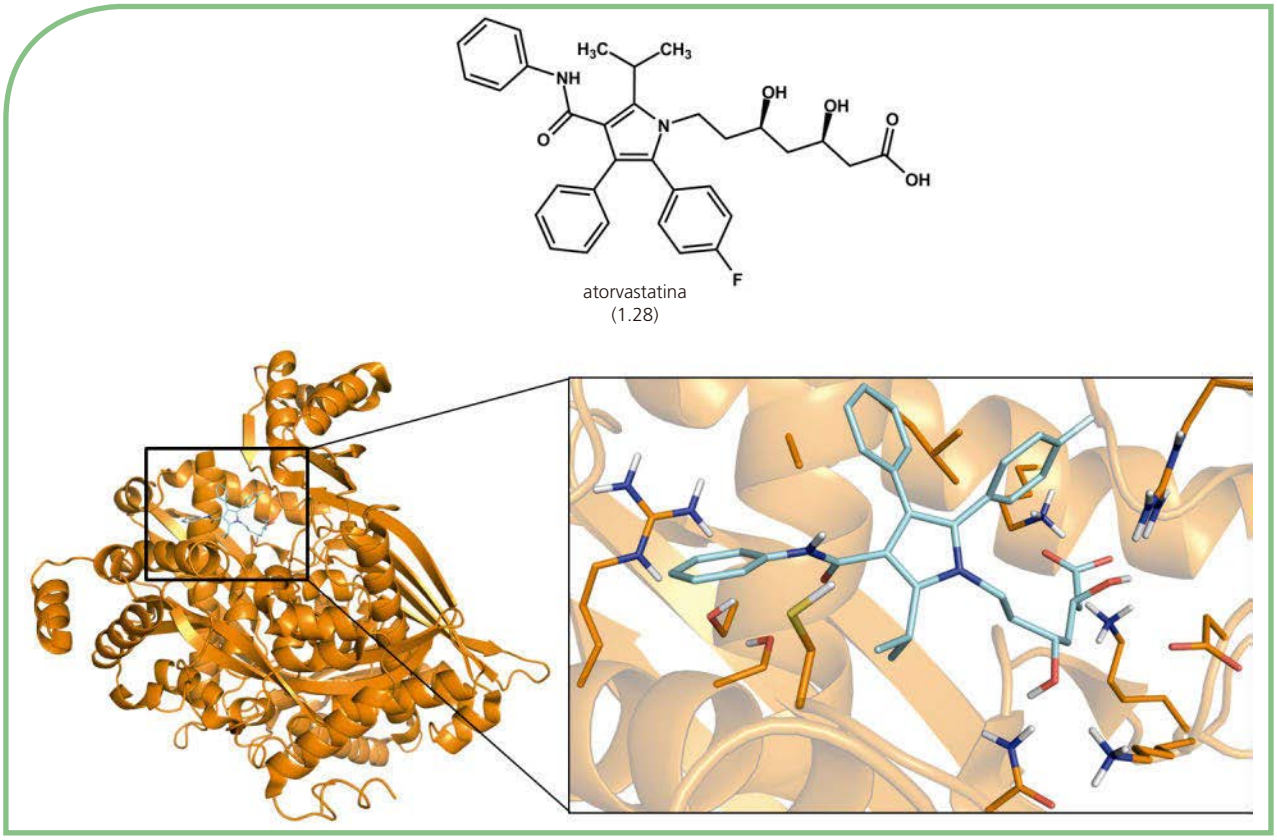


FIGURA 1.22 ▶ REPRESENTAÇÃO TRIDIMENSIONAL DO COMPLEXO DA HIDROXIMETILGLUTARIL-COENZIMA A (HMG-CoA) REDUTASE COM O INIBIDOR ATORVASTATINA (1.28, CARBONOS NA COR AZUL) (PDB ID 1HWK), COM DESTAQUE PARA OS RESÍDUOS DE AMINOÁCIDOS QUE COMPÕEM O SÍTIO RECEPTOR (LARANJA).

natureza tridimensional do complexo biomacromolécula-micromolécula, com destaque para o arranjo espacial dos aminoácidos que constituem o sítio ativo e participam do reconhecimento molecular do fármaco.[35]

FLEXIBILIDADE CONFORMACIONAL DE PROTEÍNAS E LIGANTES: TEORIA DO ENCAIXE INDUZIDO

As características de complementaridade rígida do modelo chave-fechadura de Fisher limitam, por vezes, a compreensão e a avaliação do perfil de afinidade de determinados ligantes por seu sítio molecular de interação, podendo induzir a erros no planejamento estrutural de novos candidatos a fármacos.[36] Nesse contexto, Koshland introduziu os aspectos dinâmicos que governam o reconhecimento molecular de uma micromolécula por uma biomacromolécula, na sua teoria do encaixe induzido,[37] propondo que o acomodamento conformacional recíproco no sítio de interação, até que se atinja os menores valores de energia do complexo, constitui aspecto fundamental na compreensão de diferenças na interação fármaco-receptor (Figura 1.23).[38]

Essa interpretação pode ser ilustrativamente empregada na compreensão dos diferentes modos de interação de inibidores da enzima acetilcolinesterase (1.29) e (1.30), planejados molecularmente como análogos estruturais da tacrina[39] (1.19), primeiro fármaco aprovado para o tratamento da doença de Alzheimer. Cabe destacar que, a despeito da presença da subunidade farmacofórica tetraidro-4-aminoquinolina, comum aos três inibidores, suas orientações e consequentemente seus modos de reconhecimento molecular pelo sítio ativo da enzima são parcialmente distintos (Figura 1.24), comprometendo análises de relação estrutura-atividade que considerem apenas a similaridade

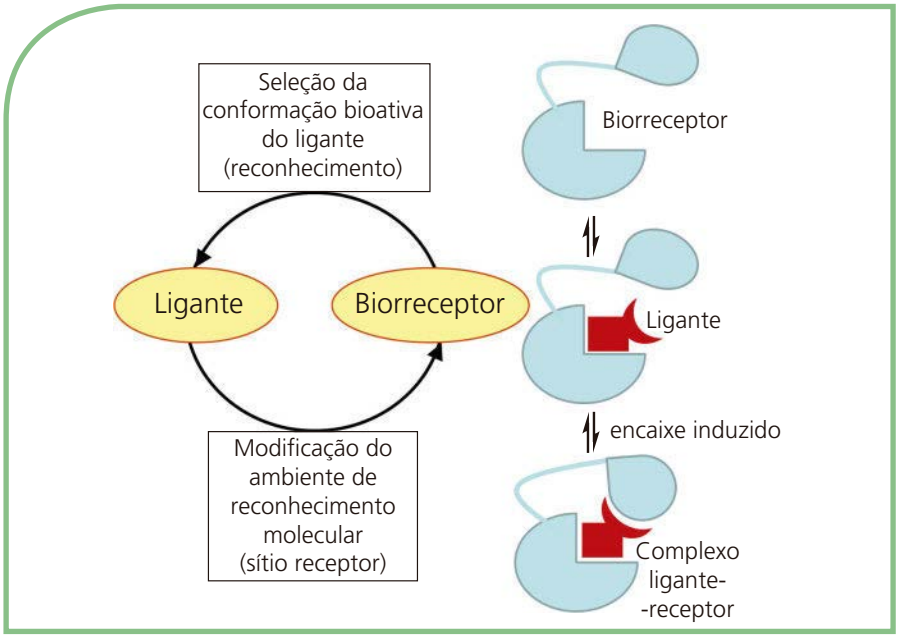


FIGURA **1.23** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROCESSO DE INDUÇÃO E SELEÇÃO DA CONFORMAÇÃO BIOATIVA DE LIGANTES E RECEPTORES.

estrutural entre estes compostos. Por essa razão, deve-se considerar que pequenas alterações estruturais em compostos de uma série congênere podem promover grandes mudanças no perfil de interação com o biorreceptor-alvo, resultando em eventuais falsas interpretações comparativas da contribuição de variações do perfil estereoeletrônico de grupos funcionais para a atividade farmacológica evidenciada.

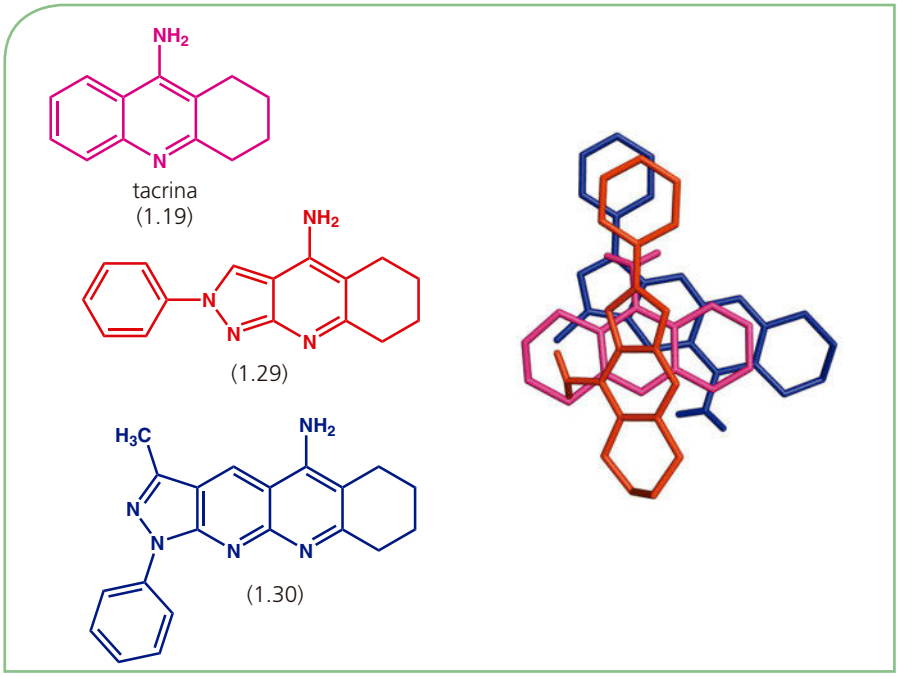


FIGURA **1.24** ▶ SOBREPOSIÇÃO DAS CONFORMAÇÕES BIOATIVAS DOS COMPOSTOS (1.29, VERMELHO) E (1.30, AZUL), ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DA TACRINA (1.19, ROSA), APÓS RECONHECIMENTO MOLECULAR PELO SÍTIO ATIVO DA ACETILCOLINESTERASE (ACHE).

Por outro lado, ao analisar as interações envolvidas no reconhecimento molecular do derivado peptoide (1.31), capaz de inibir a metaloproteinase-3 de matriz (MMP-3) com Ki = 5 nM, pode-se identificar a importância da subunidade *N*-metil-carboxamida terminal, que participa diretamente do atracamento ao biorreceptor-alvo por meio de duas interações de hidrogênio, como ilustra a Figura 1.25.[40] Considerando-se esse perfil de ligação, poderia-se antecipar, *a priori,* que o derivado (1.32), análogo estrutural de 1.31, que apresenta um grupamento hidrofóbico fenila substituindo o grupo *N*-metil-carboxamida terminal, deveria apresentar menor afinidade pelo sítio ativo da enzima-alvo, devido à inabilidade de essa subunidade estrutural reproduzir o reconhecimento molecular por meio de interações de hidrogênio. Entretanto, a alteração conformacional no sítio ativo de MMP-3 induzida pela presença do composto (1.32) promove a exposição do aminoácido hidrofóbico leucina (Leu), que passa a participar do reconhecimento da subunidade hidrofóbica fenila presente neste inibidor, mantendo sua afinidade pela enzima-alvo (Ki = 9 nM) (Figura 1.25).[40]

Dessa forma, pode-se considerar que a interação entre um bioligante e uma proteína deve ser imaginada como uma colisão entre dois objetos flexíveis. Nesse processo, o choque inicial do ligante com a superfície da proteína deve provocar o deslocamento de algumas moléculas de água superficiais sem, entretanto, garantir o acesso imediato ao sítio ativo, uma vez que o transporte do ligante ao sítio de reconhecimento molecular deve envolver múltiplas etapas de acomodamento conformacional que produzam o modo de interação mais favorável entálpica e entropicamente.[36,41,42] Ademais, alguns estudos termodinâmicos (ΔG) da interação ligante-receptor permitiram evidenciar uma relação entre o balanço dos termos entálpico e entrópico de ligantes de diferentes receptores acoplados à proteína G,[43] com o seu perfil agonista e antagonista, como, por exemplo, foi descrito para ligantes de receptores canabinoides dos subtipos CB_1 e CB_2,[44] de adenosina dos subtipos A_1 e A_{2A},[45] de serotonina do subtipo 5-HT_{1A};[46] e de histamina

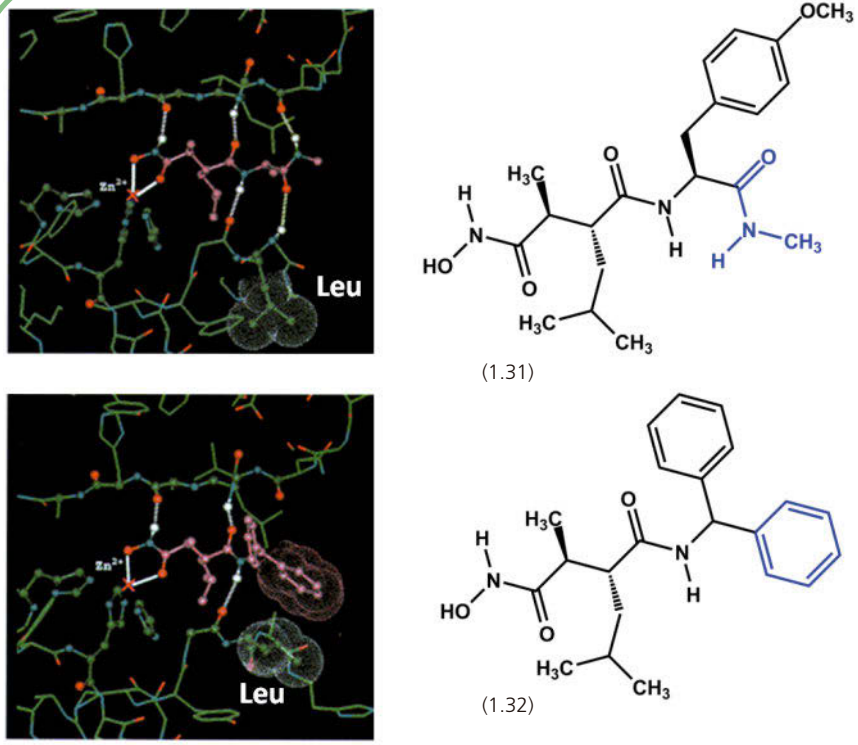


FIGURA 1.25 ▶ ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA DOS COMPLEXOS ENTRE OS INIBIDORES PEPTOIDES (1.31) E (1.32) COM A METALOPROTEASE-3 (MMP-3) DE MATRIZ.
Fonte: Adaptada de Rockwell e colaboradores.[40]

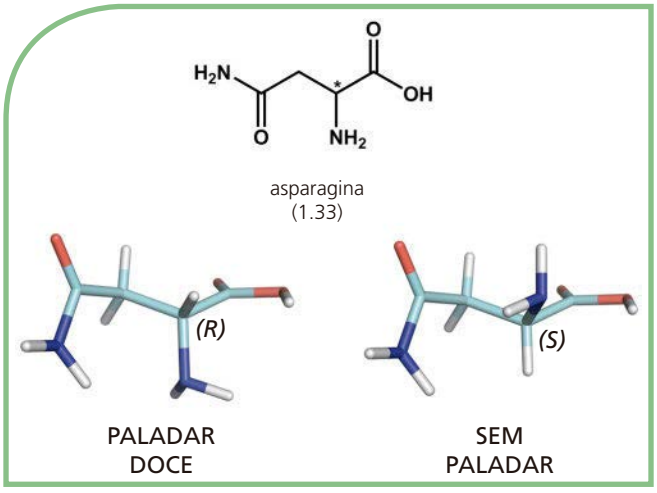


FIGURA **1.26** ▶ PALADAR DOS ESTEREOISÔMEROS DA ASPARAGINA (1.33).

do subtipo H_3.[47] Entretanto, a falta de correlação sistemática entre o perfil termodinânico e atividade intrínseca de ligantes de alguns biorreceptores, como os receptores de histamina do subtipo H_1,[48] leva a crer que estudos termodinâmicos adicionais com maior número de ligantes torna-se necessário para caracterizar a discriminação de agonistas, agonistas parciais e antagonistas.[49]

CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA E ATIVIDADE BIOLÓGICA

Um dos primeiros relatos da literatura que indicava a relevância da estereoquímica, mais particularmente da configuração absoluta na atividade biológica, deve-se a Piutti em 1886,[50] que descreveu o isolamento e as diferentes propriedades gustativas dos enantiômeros do aminoácido asparagina (1.33) (Figura 1.26). Essas diferenças de propriedades organolépticas expressavam modos diferenciados de reconhecimento molecular do ligante pelo sítio receptor, nesse caso, localizado nas papilas gustativas, traduzindo sensações distintas.[51]

Entretanto, a importância da configuração absoluta na atividade biológica[52-55] permaneceu obscura até a década de 60, quando, infelizmente, ocorreu a tragédia da talidomida[56] (1.34), decorrente do uso de sua forma racêmica, indicada para a redução do desconforto matinal em gestantes, resultando no nascimento de cerca de 12.000 crianças com malformações congênitas. Posteriormente, o estudo do metabolismo de 1.34 permitiu evidenciar que o enantiômero (*S*) era seletivamente oxidado, levando à formação de espécies eletrofílicas reativas do tipo areno-óxido, que reagem com nucleófilos bio-orgânicos, induzindo teratogenicidade,[57] enquanto o antípoda (*R*) era responsável pelas propriedades hipnótico-sedativas (Figura 1.27).

Esse episódio foi o marco de nova era no desenvolvimento de novos fármacos. Nesse momento, a quiralidade passou a ter destaque e a investigação cuidadosa do comportamento de fármacos quirais[58,59] ou homoquirais[60,61] frente a processos capazes de

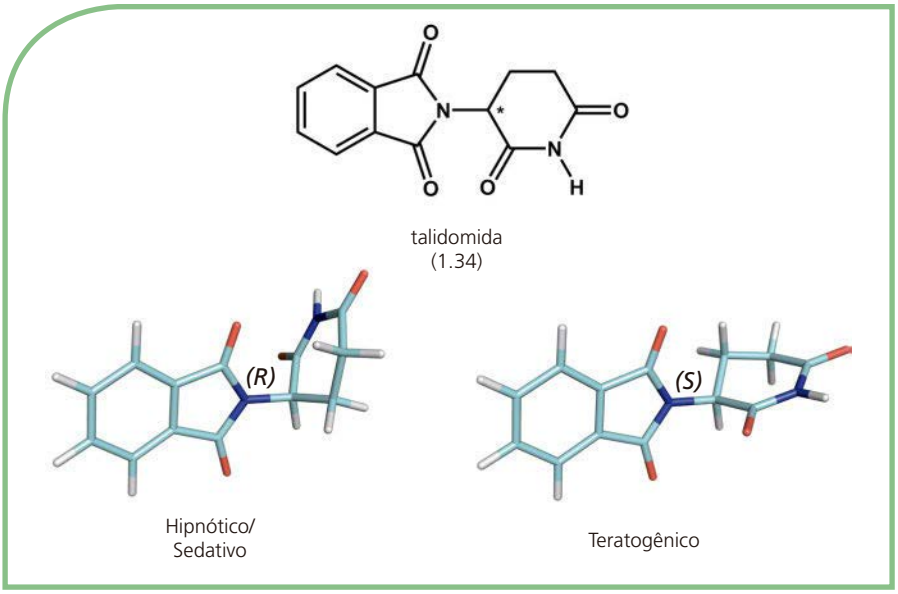


FIGURA **1.27** ▶ PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS ESTEREOISÔMEROS DA TALIDOMIDA (1.34).

influenciar tanto a fase farmacocinética, isto é, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, quanto à fase farmacodinâmica, ou seja, interação fármaco-receptor, passou a ser fundamental antes de sua liberação para uso clínico.

O diferente perfil farmacológico de substâncias quirais foi pioneiramente racionalizado por Easson e Stedman.[62] Esses autores propuseram que o reconhecimento molecular de um ligante com um único centro assimétrico pelo biorreceptor envolveria a participação de, ao menos, três pontos. Nesse caso, o reconhecimento do antípoda correspondente pelo mesmo sítio receptor não seria tão eficaz devido à perda de um ou mais pontos de interação complementar ou a novas interações repulsivas com resíduos de aminoácidos do receptor-alvo.[63] Esses autores inspiraram o modelo de três pontos ilustrado na Figura 1.28, que considera o mecanismo de reconhecimento estereoespecífico do propranolol (1.35) pelos receptores β-adrenérgicos.[64] O enantiômero (*S*)-(1.35) é reconhecido por esses receptores por meio de três principais pontos de interação:[65] a) sítio de interação hidrofóbica, que reconhece o grupamento lipofílico naftila de 1.35; b) sítio aceptor de ligação de hidrogênio, que reconhece o átomo de hidrogênio da hidroxila da cadeia lateral de 1.35; e c) sítio de alta densidade eletrônica, que reconhece o grupamento amina da cadeia lateral (ionizado em pH fisiológico), por meio de interações do tipo íon-dipolo. Nesse caso particular, o enantiômero (*R*)-(1.35) apresenta-se praticamente destituído das propriedades β-bloqueadoras terapeuticamente úteis, devido à menor afinidade decorrente da perda do ponto de interação (b), apresentando, por sua vez, propriedades indesejadas relacionadas à inibição da conversão do hormônio da tireoide tiroxina à tri-iodotironina (Figura 1.29B).

Assim, de acordo com as regras de nomenclatura recomendadas pela IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), o enantiômero terapeuticamente útil de um fármaco, que apresenta maior afinidade e potência pelos receptores-alvo, é denominado de eutômero, enquanto seu antípoda, ligante de menor afinidade pelo biorreceptor, denomina-se distômero.[66]

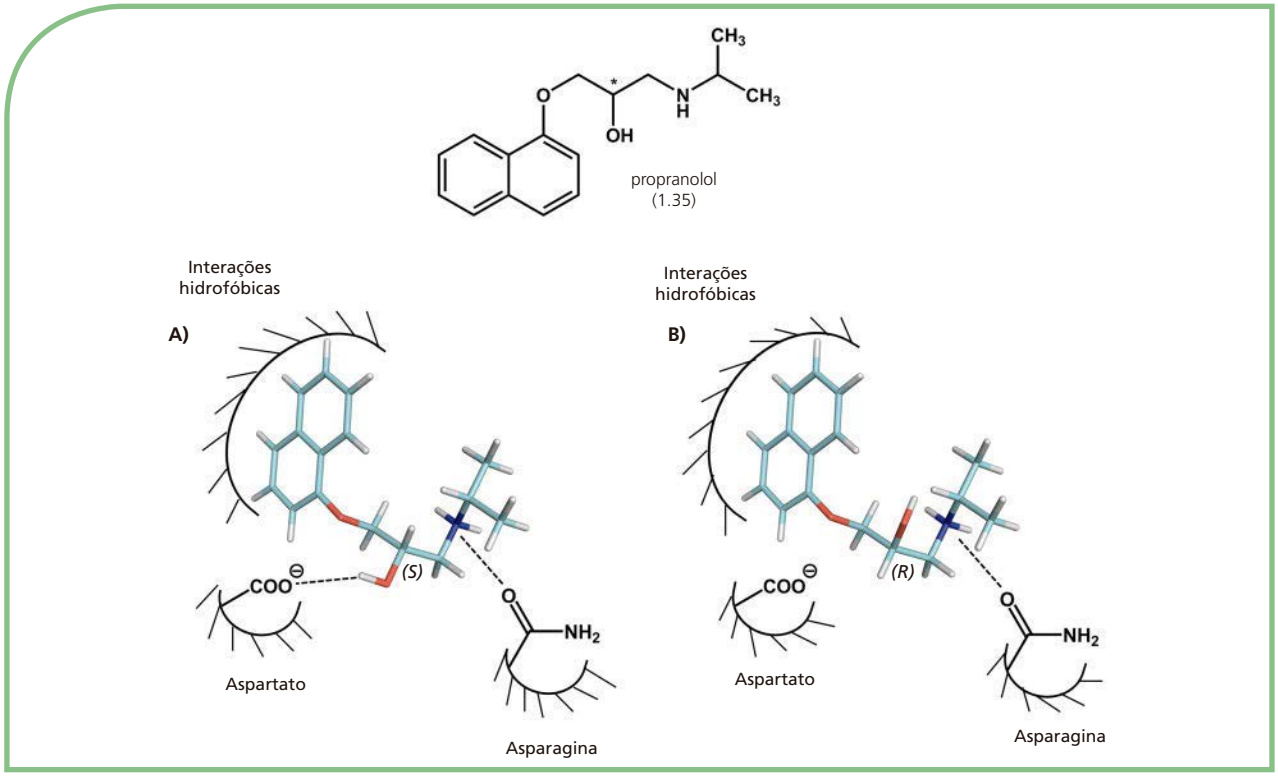


FIGURA 1.28 ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DOS GRUPAMENTOS FARMACOFÓRICOS DOS ENANTIÔMEROS DO PROPRANOLOL (1.35) PELOS RECEPTORES β_1- E β_2-ADRENÉRGICOS. (A) RECONHECIMENTO DO ENANTIÔMERO *S* ENVOLVENDO 3 PONTOS DE INTERAÇÃO; (B) ANTÍPODA *R* ENVOLVENDO 2 PONTOS DE INTERAÇÃO COM O BIORRECEPTOR.

As diferenças de atividade intrínseca de fármacos enantioméricos, possuindo as mesmas propriedades físico-químicas, excetuando-se o desvio do plano da luz polarizada, é função da natureza quiral dos aminoácidos, que constituem a grande maioria de biomacromoléculas receptoras e que se caracterizam como alvos terapêuticos "oticamente ativos". Dessa forma, a interação entre os antípodas do fármaco quiral com receptores quirais, leva à formação de complexos fármaco-receptores diastereoisoméricos que apresentam propriedades físico-químicas e energias diferentes, podendo, assim, promover respostas biológicas distintas.

CONFIGURAÇÃO RELATIVA E ATIVIDADE BIOLÓGICA*

* O Capítulo 7 ilustra aspectos particulares da importância da configuração relativa na atividade farmacológica dos fármacos.

De forma análoga, alterações da configuração relativa dos grupamentos farmacofóricos de um ligante alicíclico ou olefínico também podem repercutir diretamente no seu reconhecimento pelo biorreceptor, uma vez que as diferenças de arranjo espacial dos grupos envolvidos nas interações com o sítio receptor implicam em perda de complementaridade e consequente redução de sua afinidade e atividade intrínseca, como ilustra a Figura 1.29.

Um exemplo clássico que ilustra a importância da isomeria geométrica (*cis-trans*, *E-Z*) na atividade biológica de um fármaco diz respeito ao desenvolvimento do estrogênio sintético, *E*-dietilestilbestrol (1.36), cuja configuração relativa dos grupamentos *para*-hidroxifenila mimetiza o arranjo molecular do ligante natural, isto é, hormônio estradiol (1.37), necessário ao seu reconhecimento pelos receptores de estrogênio intracelulares, como ilustra a Figura 1.30.[67] O estereoisômero *Z* do dietilestilbestrol (1.38) possui distância entre estes grupamentos farmacofóricos (7,7 Å) inferior àquela necessária ao reconhecimento pelo biorreceptor e, consequentemente, apresenta atividade estrogênica 14 vezes menor do que o isômero *E* correspondente (1.36) (Figura 1.31).

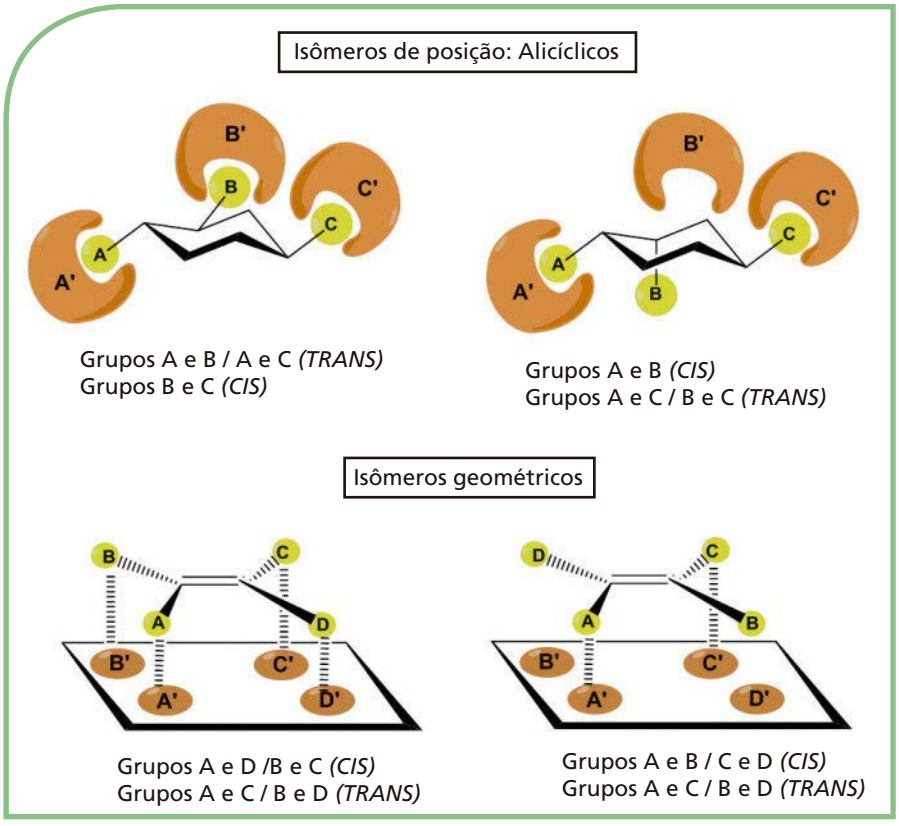


FIGURA 1.29 ▶ CONFIGURAÇÃO RELATIVA E RECONHECIMENTO MOLECULAR LIGANTE-RECEPTOR.

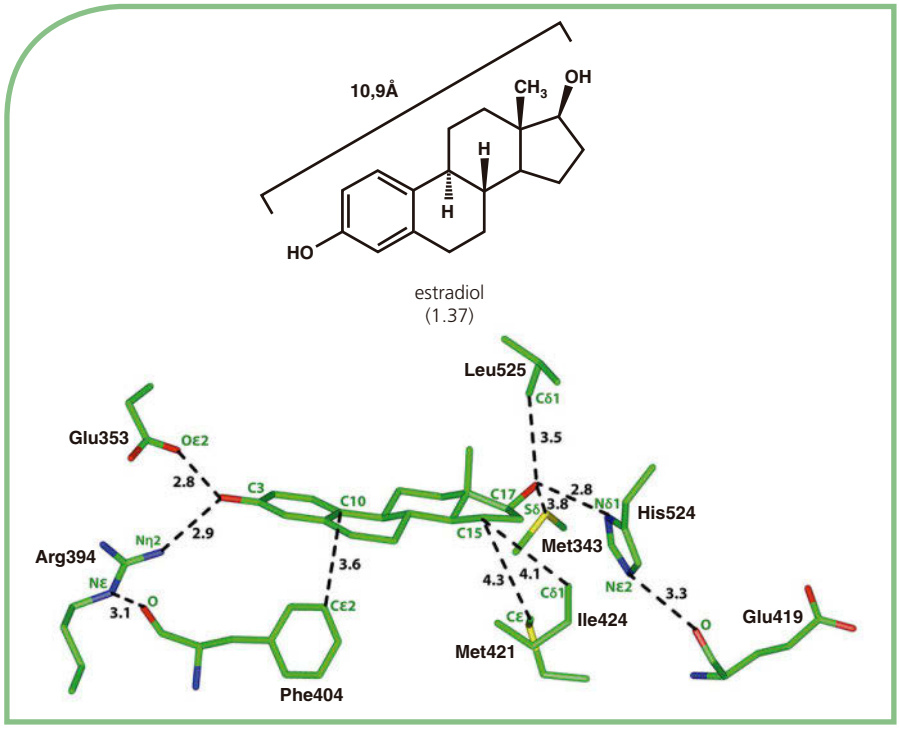


FIGURA **1.30** ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DO ESTRADIOL (1.37) PELOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO HUMANOS.
Fonte: Adaptada de Baker e colaboradores.[67]

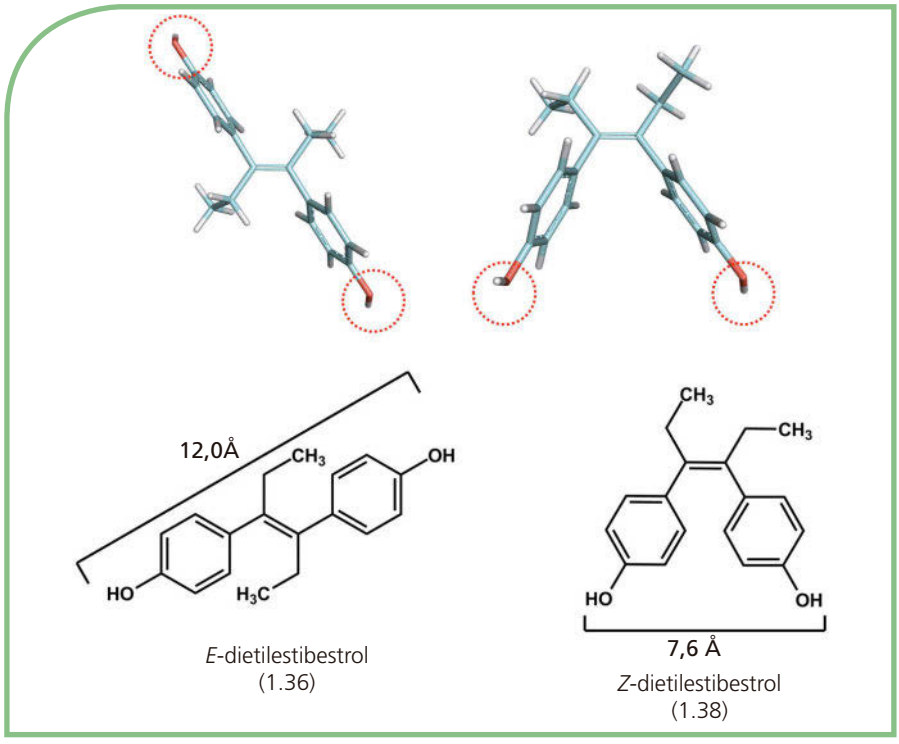


FIGURA **1.31** ▶ RELAÇÃO ESPACIAL ENTRE OS GRUPAMENTOS FARMACOFÓRICOS DOS ESTEREOISÔMEROS (*E*) (1.36) E (*Z*) (1.38) DO DIETILESTILBESTROL.

CONFORMAÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA*

* O Capítulo 7 discute em detalhes os aspectos conformacionais envolvidos na atividade dos fármacos.

As variações do arranjo espacial envolvendo a rotação de ligações covalentes sigma, associadas a energias inferiores à 10 kcal/mol, caracterizam as conformações. Esse tipo particular de estereoisomeria extremamente relevante para o reconhecimento molecular de uma micromolécula endógena (p. ex., dopamina, serotonina, histamina, acetilcolina) ou exógena explica as diferenças de atividade biológica, dependentes da modulação de diferentes subtipos de receptores (p. ex., D1/D2/D3/D4/D5, 5-HT1/5-HT2/5-HT3, H1/H2/H3, muscarínicos/nicotínicos, respectivamente).[68] A despeito da possível utilização de métodos *in silico*, difração de raios X ou diferentes técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) na caracterização de confôrmeros de uma substância bioativa, a baixa barreira energética necessária para a conversão de um arranjo conformacional em outro à temperatura do corpo humano, 37 °C, dificulta a inambígua identificação da conformação responsável pelo reconhecimento molecular pelo biorreceptor-alvo, o qual pode ainda induzir alterações no confôrmero mais estável de um ligante de forma a viabilizar interações complementares mais favoráveis.[69] Entretanto, algumas estratégias de modificação molecular que resultam em restrição conformacional, como a anelação e o efeito-*orto*, são capazes de deslocar o equilíbrio de uma população de confôrmeros para uma conformação definida, que permitirá a melhor caracterização das relações entre conformação-atividade farmacológica.

A acetilcolina (1.39), importante neurotransmissor do sistema nervoso parassimpático, é capaz de sensibilizar dois subtipos de receptores: os *receptores muscarínicos*, predominantemente localizados no sistema nervoso periférico, e os *receptores nicotínicos,* localizados predominantemente no sistema nervoso central. Entretanto, os diferentes efeitos biológicos promovidos por esse autacoide são decorrentes de interações que envolvem distintos arranjos espaciais dos grupamentos farmacofóricos com o sítio receptor correspondente, isto é, grupamento acetato e grupamento amônio quaternário. Eles podem, preferencialmente, adotar uma conformação de afastamento máximo, conhecida como *antiperiplanar*, ou conformações onde estes grupos apresentam um ângulo de 60° entre si, conhecidas como *sinclinais* (Figura 1.32).[70] O reconhecimento seletivo dos bioligantes muscarina (1.40) e nicotina (1.41) por estes subtipos de receptores permitiu evidenciar que a conformação *antiperiplanar* de 1.39 está envolvida na interação com os receptores muscarínicos, enquanto a conformação *sinclinal* de 1.39 é a responsável pelo reconhecimento molecular do subtipo nicotínico.

QUIRALIDADE AXIAL E ATIVIDADE BIOLÓGICA**

** O Capítulo 7 estudará os aspectos conformacionais envolvidos na atividade dos fármacos.

Quando variações do arranjo espacial de moléculas, envolvendo a rotação de ligações covalentes sigma, estão associadas a barreiras energéticas superiores a 30 kcal/mol, observa-se o "congelamento" de conformações enantioméricas, que podem ser caracterizadas isoladamente.[71,72] Esse tipo particular de estereoisomeria, chamada atropoisomerismo,[66] foi inicialmente descrita em bifenilas *ortofuncionalizadas* (1.42) (Figura 1.33), mas grande número de funções orgânicas distintas podem apresentar este fenômeno, caracterizado pela presença de propriedades quirais em ligantes que não apresentam centro estereogênico.[73]

Diversos fármacos e substâncias bioativas que apresentam e dependem desta propriedade estrutural para o reconhecimento molecular pelo biorreceptor-alvo são conhecidos,[71,72] como os exemplos representados pelo gossipol e pela metaqualona, discutidos nos Capítulos 3 e 7, respectivamente. Cabe destacar também o antibiótico atropoisomérico de origem natural vancomicina[74] (1.43) (Figura 1.34), que era, até o final da década de 80, o último recurso terapêutico para o tratamento de certas infecções provocadas por bactérias resistentes à penicilina e seus derivados. O mecanismo de ação desse antibiótico envolve sua complexação, por meio de ligações de hidrogênio, com o peptídeo D-Ala-D-Ala precursor do peptideoglicano que reforça a membrana externa, impedindo sua formação e provocando a consequente morte bacteriana[74] (Figura 1.34).

Outro importante exemplo de protótipo atropoisomérico é o derivado heterotricíclico telenzepina (1.44) (Figura 1.35), cujo enantiômero dextrorrotatório apresenta atividade como antagonista seletivo de receptores muscarínicos do subtipo M_1 500 vezes superior

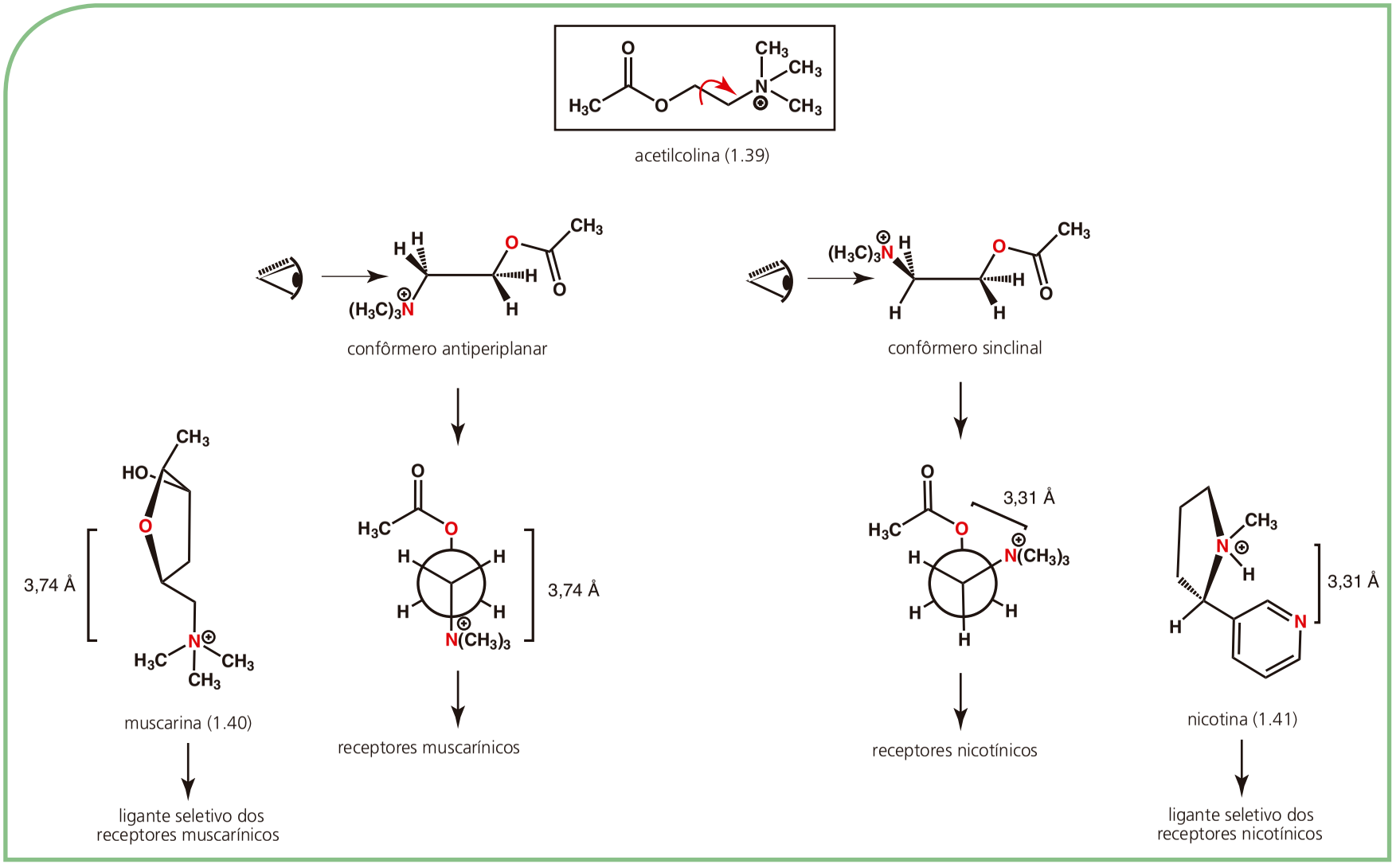


FIGURA **1.32** ▶ VARIAÇÕES CONFORMACIONAIS DA ACETILCOLINA (1.39) E O RECONHECIMENTO MOLECULAR SELETIVO DOS GRUPAMENTOS FARMACOFÓRICOS PELOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS E NICOTÍNICOS.

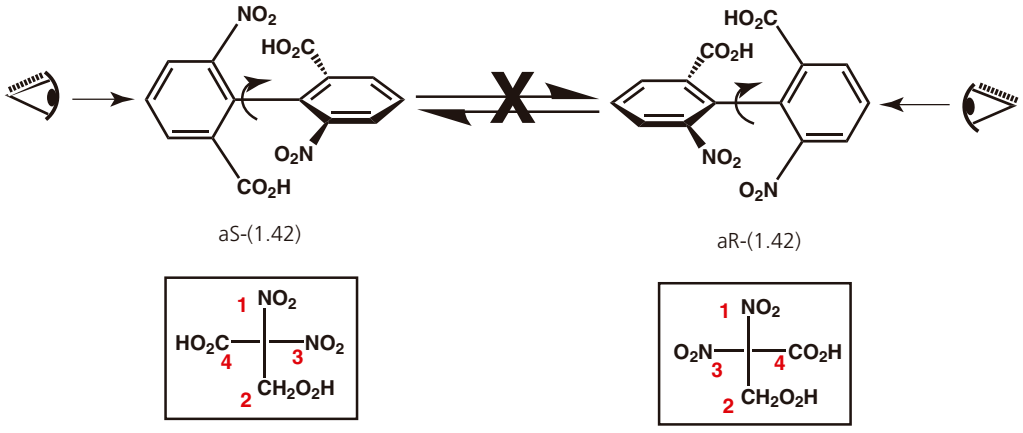


FIGURA **1.33** ▶ ATROPOISOMERISMO DA BIFENILA *ORTO-FUNCIONALIZADA* (1.42).

ao correspondente antípoda ótico em preparações de córtex cerebral de ratos.[75] Esta relação atropoisomérica é resultante do efeito-*orto* do grupo metila ligado ao anel tiofenila de 1.44 sobre a cadeia lateral que contém o grupo metilpiperazina, introduzindo uma barreira energética de 35 kcal/mol para a interconversão das conformações "borboleta" classicamente evidenciadas em sistemas tricíclicos dessa natureza (Figura 1.35).

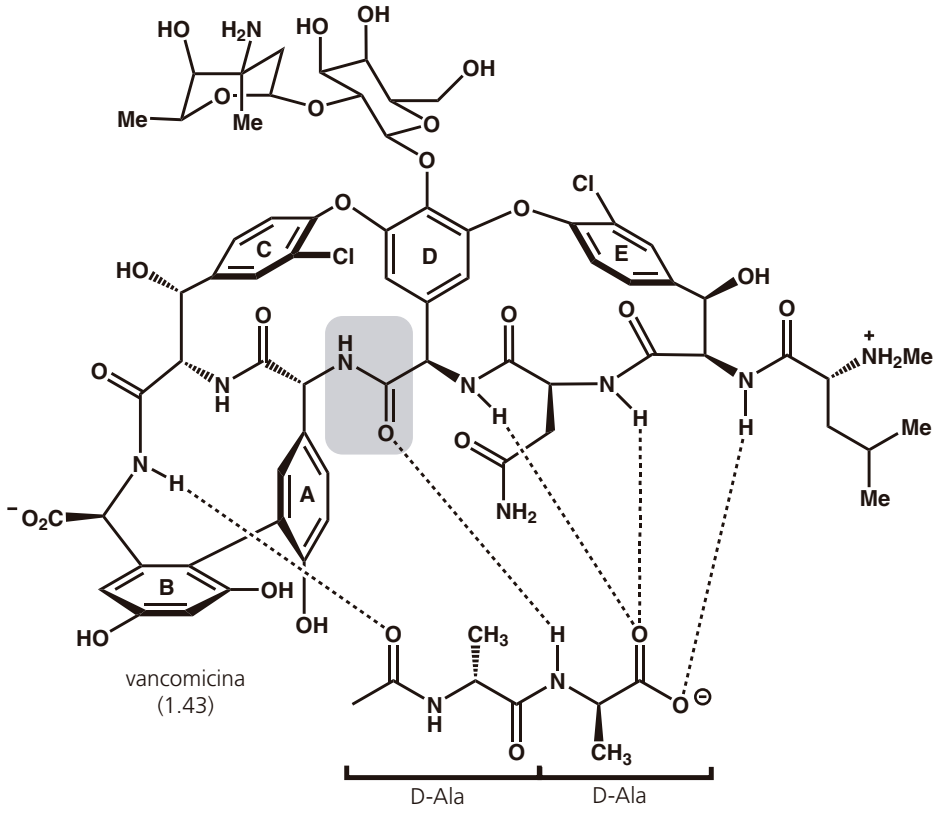


FIGURA **1.34** ▶ ANTIBIÓTICO ATROPOISOMÉRICO VANCOMICINA (1.43) COMPLEXADO À SUBUNIDADE *D*-ALA-*D*-ALA DO PEPTIDEOGLICANO BACTERIANO.

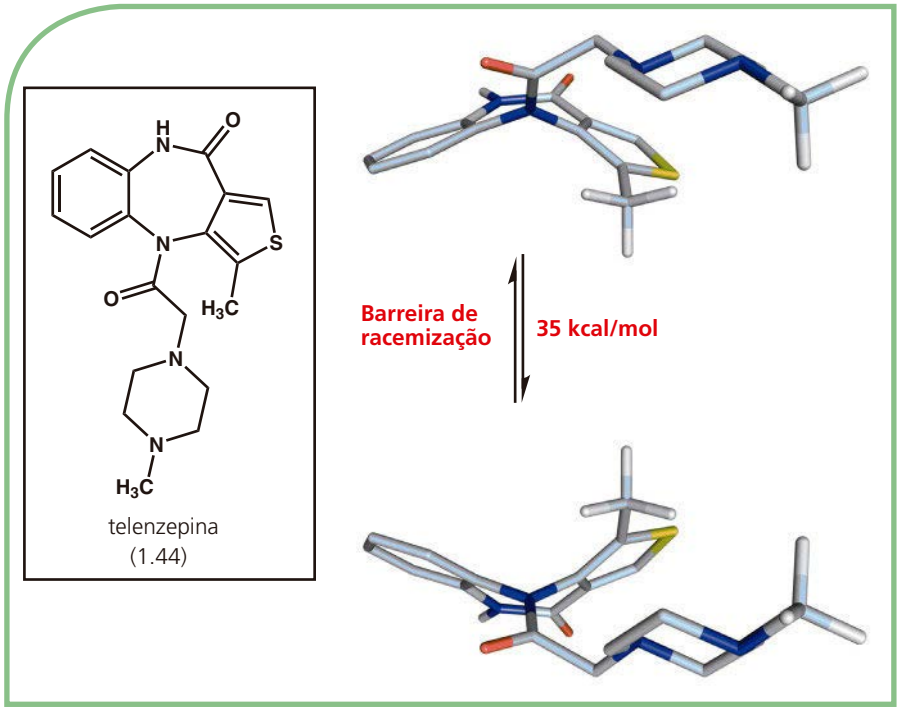


FIGURA 1.35 ▶ BARREIRA ENERGÉTICA DE INTERCONVERSÃO DE ATROPOISÔMEROS DA TELENZEPINA (1.44).

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E A ATIVIDADE BIOLÓGICA

Como mencionado, as propriedades físico-químicas de determinados grupamentos funcionais são de fundamental importância na fase farmacodinâmica da ação dos fármacos, etapa de reconhecimento molecular, uma vez que a afinidade de um fármaco pelo seu biorreceptor é dependente do somatório das forças de interação dos grupamentos farmacofóricos com sítios complementares da biomacromolécula.

Entretanto, se considerarmos que a grande maioria dos fármacos é desenvolvida de forma a permitir sua administração pela via oral, a qual traz grandes vantagens quanto à adesão do paciente ao tratamento, a fase farmacocinética passa a ter grande importância para sua adequada eficácia terapêutica e é uma das principais causas para a descontinuidade da investigação de novos candidatos a fármacos nas etapas iniciais de triagem clínica.[76] A fase farmacocinética, que engloba os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção*, repercutindo diretamente na biodisponibilidade e no tempo de meia-vida do fármaco na biofase, também pode ser drasticamente afetada pela variação das propriedades fisico-químicas de um fármaco. Adicionalmente, deve-se considerar que as etapas da fase farmacocinética são precedidas, no caso de fármacos de uso oral administrados em formas farmacêuticas sólidas, das etapas de desintegração, desagregação e dissolução que compõem a fase farmacêutica e são dependentes do perfil de hidrossolubilidade do princípio ativo (Figura 1.36).

As principais propriedades fisico-químicas de uma micromolécula capazes de alterar seu perfil farmacoterapêutico são o coeficiente de partição, que expressa a relação entre o seu perfil de hidro e lipossolubilidade, e o coeficiente de ionização, expresso pelo pKa, que traduz o grau de contribuição relativa das espécies neutra e ionizada.

Considerando-se que a grande maioria dos fármacos ativos por via oral é absorvida passivamente, tendo que transpor a bicamada lipídica que constitui o ambiente hidrofóbico das membranas biológicas (Figura 1.37), destaca-se a importância das propriedades fisico-químicas, isto é, lipofilicidade e pKa, para que o fármaco atinja concentrações plasmáticas capazes de reproduzirem o efeito biológico evidenciado em experimentos

* A fase farmacocinética é referida em livros de língua inglesa com ADME (A = absorção; D = distribuição; M = metabolismo [ver Capítulo 2]; E = excreção).

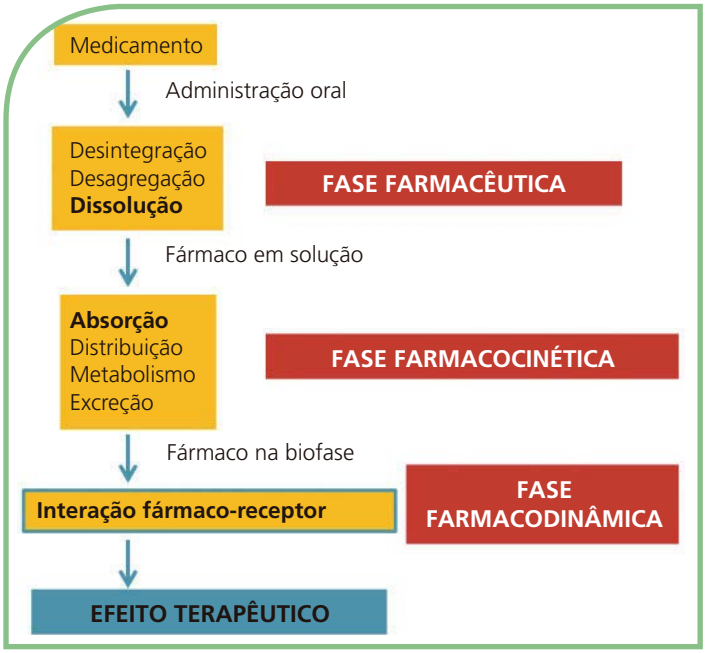


FIGURA 1.36 ▶ FASES PERCORRIDAS PELO FÁRMACO NA BIOFASE DESDE SUA ADMINISTRAÇÃO ORAL ATÉ A PRODUÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DESEJADO.

in vitro. Em contrapartida, o processo de absorção oral de um fármaco é muito dependente da sua concentração em solução, após a liberação do princípio ativo da formulação farmacêutica, fenômeno que é favorecido pelo seu perfil de hidrossolubilidade relativo. Essa dicotomia exige que um fármaco ou novo protótipo candidato a fármaco deva apresentar propriedades físico-químicas balanceadas, de forma a se ajustar às características de cada uma das fases percorridas na biofase.

LIPOFILICIDADE (LOG P)

A lipofilicidade é definida pelo coeficiente de partição de uma substância entre uma fase aquosa e uma fase orgânica. O conceito atualmente aceito para coeficiente de partição (P) pode ser definido pela razão entre a concentração da substância na fase orgânica (C_{org}) e sua concentração na fase aquosa (C_{aq}) em um sistema de dois compartimentos sob condições de equilíbrio, como ilustrado na Figura 1.38.

Os fármacos que apresentam maior coeficiente de partição, ou seja, têm maior afinidade pela fase orgânica, tendem a apresentar maior taxa de permeabilidade pelas biomembranas hidrofóbicas, apresentando melhor perfil de biodisponibilidade, que

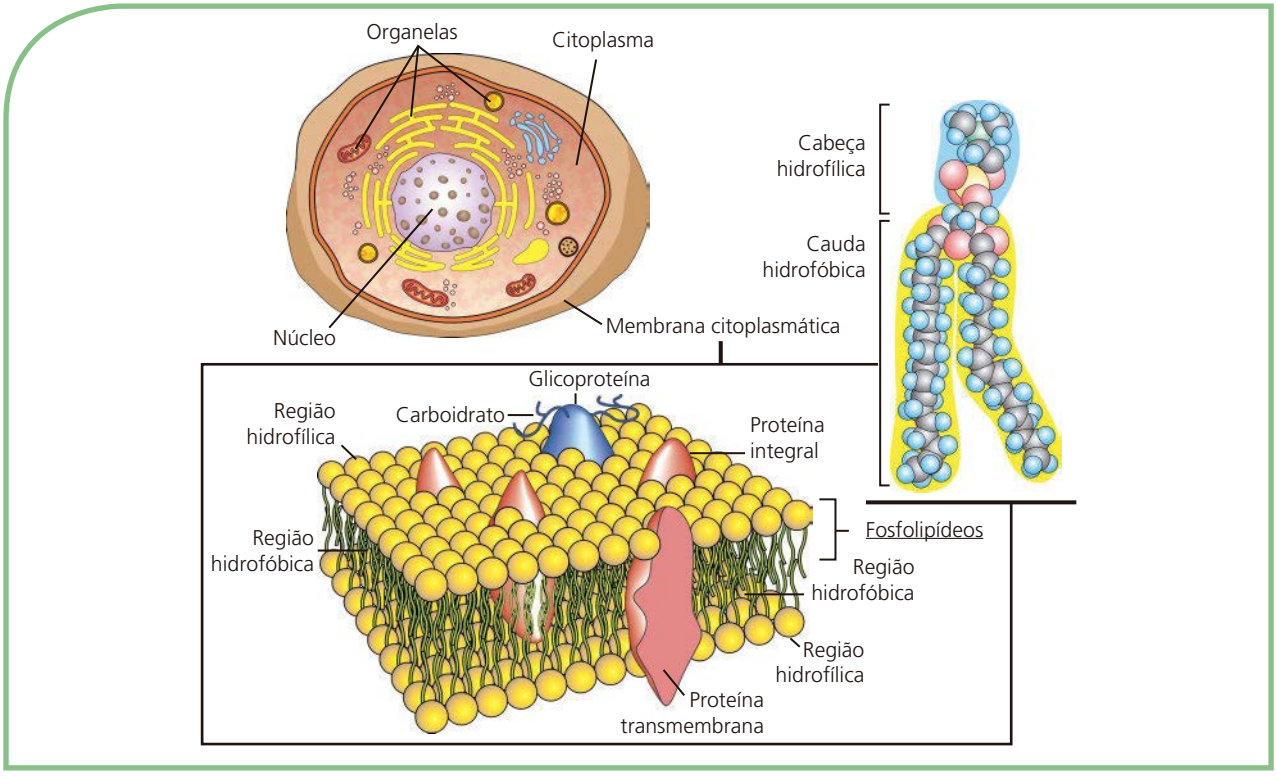


FIGURA **1.37** ▶ REPRESENTAÇÃO DO MODELO DO MOSAICO FLUIDO E A ESTRUTURA DA BICAMADA LIPÍDICA DAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS.

pode resultar no aumento de seus efeitos farmacológicos. O Quadro 1.2 ilustra como a introdução de grupos funcionais polares (R = OH) altera o coeficiente de partição e, consequentemente, a absorção gastrintestinal dos fármacos cardiotônicos digitoxina (1.45) e digoxina (1.46).[77]

O coeficiente de partição (P) é tradicionalmente determinado pelo método de *shake flask*, empregando *n*-octanol como fase orgânica, devido à sua semelhança estrutural com os fosfolipídeos de membrana. Os valores do logaritmo do coeficiente de partição (Log P) são normalmente correlacionados à atividade biológica, descrevendo em geral um modelo parabólico bilinear[78,79] (Figura 1.39), que indica haver lipofilicidade ótima, normalmente compreendida entre valores de 1 a 3, capaz de expressar requisitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos ideais e cujo incremento leva à progressiva redução da absorção. As razões para a redução dos perfis de absorção e biodisponibilidade com o aumento da lipofilicidade de substâncias administradas pela via oral estão relacionadas à redução do perfil de hidrossolubilidade, crucial para a etapa inicial de dissolução do fármaco, e a formação de micelas no lúmen intestinal pela ação de sais biliares.[80,81]

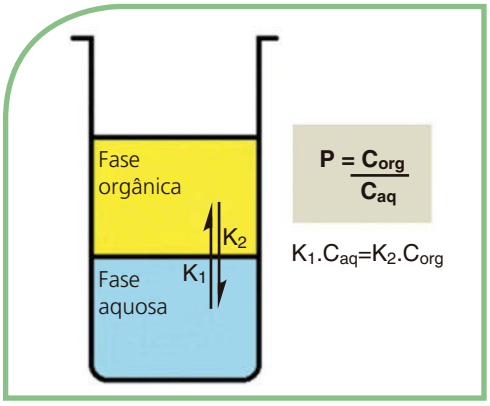
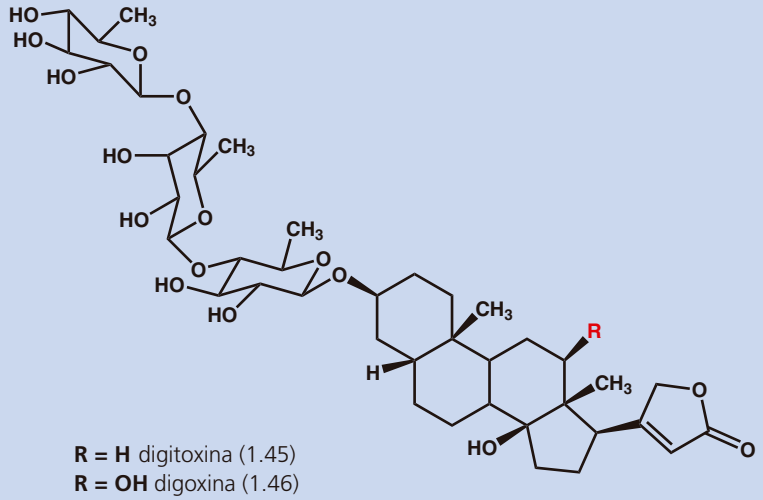


FIGURA 1.38 ▶ DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO (P) DE UM SOLUTO. C_{ORG} E C_{AQ} SÃO AS CONCENTRAÇÕES DO SOLUTO NAS FASES ORGÂNICA E AQUOSA, RESPECTIVAMENTE.

Além da demonstração das correlações entre absorção, atividade farmacológica e parâmetros físico-químicos (p. ex., lipofilicidade), os estudos de Hansch e colaboradores[82,83] demonstraram que Log P é uma propriedade aditiva e possui um considerável caráter constitutivo. Por analogia à equação de Hammett (1935) utilizando derivados benzênicos substituídos, definiu-se a constante hidrofóbica do substituinte, π_X (Equação 1.1):

Equação 1.1 $\pi_x = \text{Log}\,(P_x / PH)$

QUADRO 1.2 ▶ RELAÇÃO ENTRE O COEFICIENTE DE PARTIÇÃO (P) E A ABSORÇÃO GASTRINTESTINAL DE FÁRMACOS CARDIOTÔNICOS



R = H digitoxina (1.45)
R = OH digoxina (1.46)

FÁRMACO	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO P [$CHCl_3$/ MEOH:H_2O (16:84)]	ABSORÇÃO GASTRINTESTINAL	MEIA-VIDA (h)
Digitoxina (1.45)	96,5	100	144
Digoxina (1.46)	81,5	70-85	38

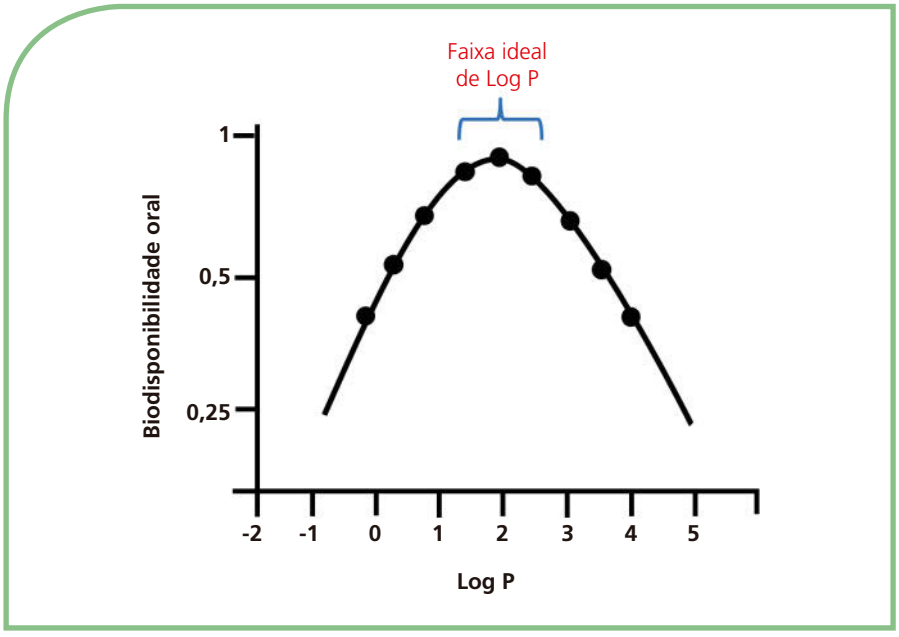


FIGURA 1.39 ▶ MODELO BILINEAR USADO PARA DESCREVER AS CORRELAÇÕES ENTRE A ATIVIDADE BIOLÓGICA E A LIPOFILICIDADE DE UMA SÉRIE DE FÁRMACOS CONGÊNERES.

E, então, o logaritmo do coeficiente de partição (Log P_X) de um derivado funcionalizado com um substituinte X apresentado pode ser calculado empregando-se a Equação 1.2:

Equação 1.2 $\quad \text{Log } P_x = \text{Log } P_H + \pi_x$

Acrescenta-se o valor da contribuição da constante hidrofóbica do substituinte X tabulada (ver anexos)* ao logaritmo do coeficiente de partição do derivado não substituído (Log P_H).

* Estão incluídos, nos Anexos, dados tabulados das constantes fragmentais.

Pode-se exemplificar o emprego dessa equação no cálculo do logaritmo do coeficiente de partição do analgésico paracetamol (1.47) a partir de valores experimentalmente obtidos para o fenol (1.48), a acetanilida (1.49) e o benzeno (1.50), como ilustra a Figura 1.40. Deve-se destacar que, face ao caráter aditivo do parâmetro lipofilicidade em derivados congêneres, qualquer das rotas utilizadas na predição do Log P do paracetamol (1.47) leva a valores bem próximos daquele obtido experimentalmente, ou seja, 0,46.

A limitação do emprego desse método de predição do coeficiente de partição está relacionada à impossibilidade de extrapolação dos valores da contribuição hidrofóbica de radicais monovalentes (p. ex., $-\mathbf{CH_3}$) para radicais divalentes (*p. ex.*, $-\mathbf{CH_2}-$) ou trivalentes. Nesses casos, os valores preditos empregando-se as constantes π_x são normalmente menores do que os valores experimentais correspondentes, fato que pode ser contornado pelo emprego das constantes fragmentais (*f*) de Mannhold e Rekker.[84]

Durante o estudo de uma série congênere de substâncias bioativas, o uso dos valores das constantes de hidrofobicidade de Hansch (π_X) e mesmo das constantes de contribuição eletrônica de Hammett[85] (σ_X) permite orientar a introdução de grupos funcionais de acordo com a natureza da propriedade física que se deseja potencializar, visando modificações no perfil farmacocinético ou farmacodinâmico. O diagrama de Craig[86] agrupa em quadrantes os grupos funcionais que apresentam características similares em relação às contribuições hidrofóbicas e aos efeitos eletrônicos, isto é, π^+/π^-, grupos que incrementam e reduzem a lipofilicidade, respectivamente; σ^+/σ^-, grupos elétron-retiradores e elétron-doadores, respectivamente (Figura 1.41). Ademais, é possível prever os valores do Log P teórico de derivados desta série congênere apresentando diferentes substituintes, com relativa acurácia, tendo como base apenas o valor do coeficiente de partição experimental do derivado não substituído correspondente.

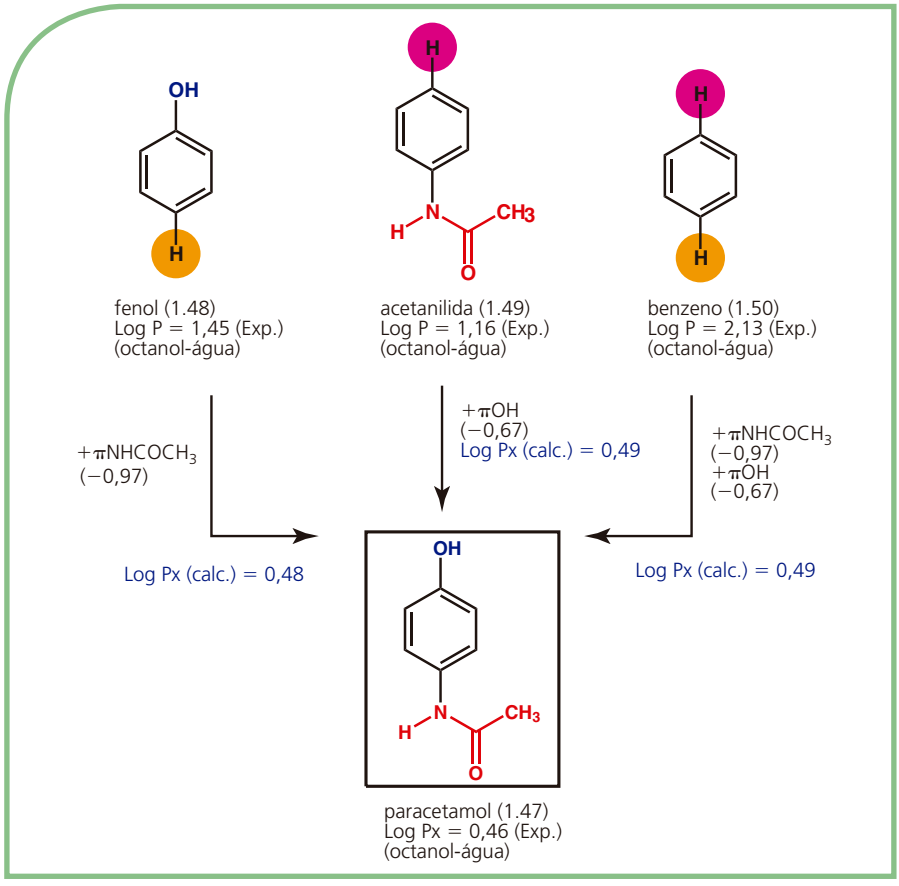


FIGURA **1.40** ▶ USO DA EQUAÇÃO DE HANSCH NA PREDIÇÃO DO LOG P DO PARACETAMOL (1.47) A PARTIR DE DIFERENTES PRECURSORES NÃO SUBSTITUÍDOS.

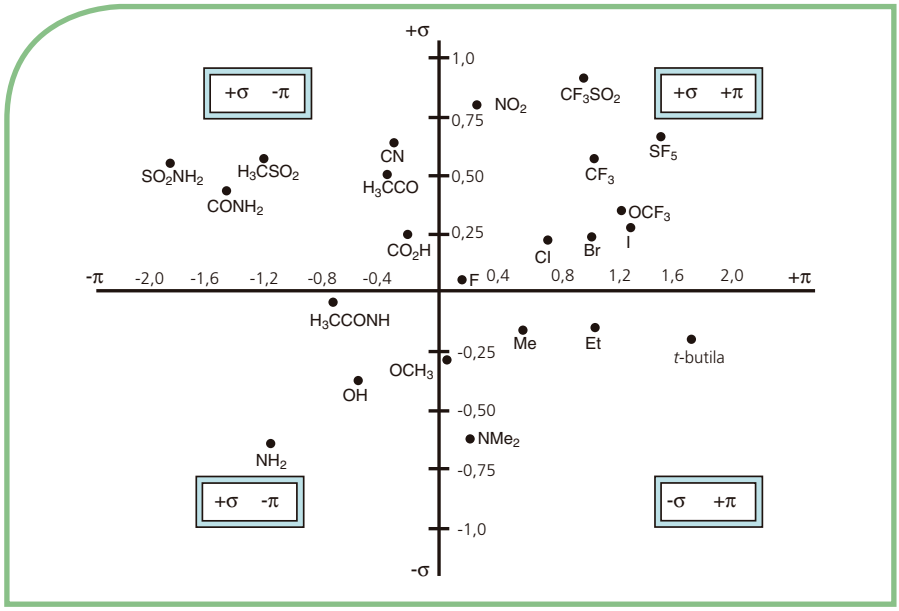


FIGURA **1.41** ▶ DIAGRAMA DE CRAIG – CORRELAÇÃO DOS VALORES DA CONSTANTE DE HIDROFOBICIDADE (π) *VERSUS* A CONTRIBUIÇÃO ELETRÔNICA (π) DE GRUPOS FUNCIONAIS.

pKa

A maior parte dos fármacos é ácida ou base fraca. Na biofase, fármacos de natureza ácida (HA) podem perder o próton, levando à formação da espécie aniônica correspondente (A^-), enquanto fármacos de natureza básica (B) podem ser protonados, levando à formação da espécie catiônica (BH^+), como ilustra a Figura 1.42.

A constante de ionização de um fármaco é capaz de expressar, dependendo de sua natureza química e do pH do meio, a contribuição percentual relativa das espécies ionizadas (A^- ou BH^+) e não ionizadas correspondentes (HA ou B) (Figura 1.42). Essa propriedade é de fundamental importância na fase farmacocinética, uma vez que o grau de ionização é inversamente proporcional à lipofilicidade, de forma que as espécies não ionizadas, por serem mais lipofílicas, conseguem mais facilmente atravessar as biomembranas por transporte passivo; já as espécies carregadas são polares e normalmente se encontram solvatadas por moléculas de água, dificultando o processo de absorção passiva (permeabilidade), mas, por outro lado, favorecendo a etapa de dissolução do princípio ativo nos fluidos do trato gastrintestinal que precede a etapa de absorção (Figura 1.42).

Adicionalmente, essa propriedade físico-química é de fundamental importância na fase farmacodinâmica, devido à formação de espécies ionizadas que podem interagir complementarmente com resíduos de aminoácidos do sítio ativo da biomacromolécula receptora por ligação iônica ou interações do tipo íon-dipolo, como discutido no Item Forças eletrostáticas deste capítulo.

A equação de Henderson-Hasselbach,[87] que permite o cálculo do percentual de ionização de ácidos fracos, deriva da Equação 1.3:

Equação 1.3 $$HA + H_2O \underset{}{\overset{Ka}{\rightleftharpoons}} H_3O^+ + A^-$$

Em que a constante de ionização Ka pode ser expressa pela relação das concentrações das espécies ionizadas, sobre as espécies não ionizadas, como ilustra a Equação 1.4:

Equação 1.4 $$Ka = \frac{[H30^+]\,[A^-]}{[HA]}$$

Então, se considerarmos que:

Equações 1.5 e 1.6 $$pKa = -\text{Log } Ka \text{ e } pH = -\log [H_3O^+]$$

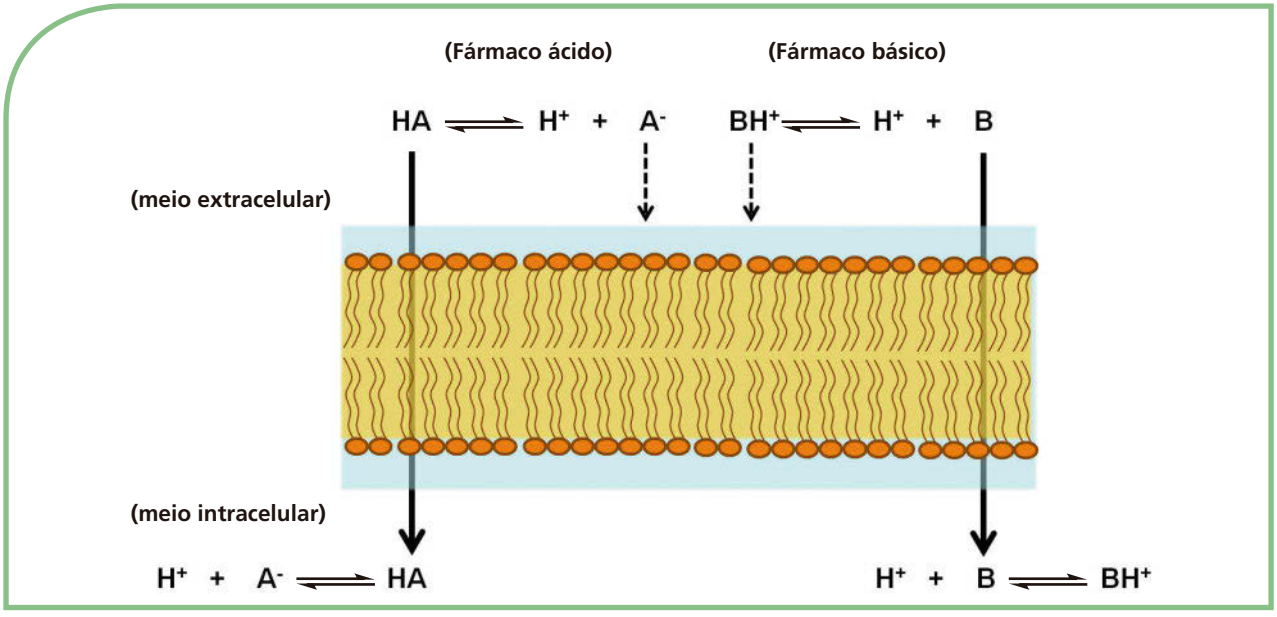


FIGURA **1.42** ▶ GRAU DE IONIZAÇÃO E ABSORÇÃO PASSIVA DE ÁCIDOS OU BASES FRACAS.

pode-se transformar a Equação 1.4 na Equação 1.7:

$$\text{Equação 1.7} \quad -\text{Log Ka} = -\text{Log}\,[H_3O^+] - \text{Log}\,\frac{[A^-]}{[HA]}\text{, em que:}$$

$$\text{Equação 1.8} \quad \text{pKa} = \text{pH} - \text{Log}\,\frac{[\text{espécie ionizada}]}{[\text{espécie não ionizada}]}$$

Finalmente, pode-se atribuir à fração ionizada o termo α, de forma que em termos percentuais a fração não ionizada corresponderia a $100 - \alpha$, chegando então à equação para cálculo do percentual de ionização de ácidos, descrita a seguir:

$$\text{Equação 1.9} \quad \%\text{ de ionização } (\alpha) = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog } (\mathbf{pH - pKa})}$$

Similarmente, a equação de Henderson-Hasselbach para o cálculo do grau de ionização de bases pode ser desenvolvida como demonstrado, produzindo a expressão final:

$$\text{Equação 1.10} \quad \%\text{ de ionização } (\alpha) = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog } (\mathbf{pKa - pH})}$$

Sabendo-se que os principais compartimentos biológicos têm pH definidos (p. ex., mucosa gástrica, pH ~1, mucosa intestinal, pH ~5 e plasma, pH ~7,4), as equações de Henderson-Hasselbach podem ser empregadas na previsão do comportamento farmacocinético de substâncias terapeuticamente úteis, isto é, absorção, distribuição e excreção, podendo em alguns casos permitir a obtenção de fármacos com propriedades físico-químicas otimizadas, como é o caso do anti-inflamatório não esteroide piroxicam (1.51).[88]

O piroxicam (1.51) é um fármaco de natureza ácida devido à presença da função enólica e à estabilização da base conjugada correspondente (1.52) por ressonância e interações de hidrogênio intramoleculares (Figura 1.43). A absorção do piroxicam (1.51) se dá ao nível do trato gastrintestinal, sob a forma não ionizada, sendo, portanto, modulada pelo coeficiente de partição (P), que determina as concentrações plasmáticas efetivas, alcançadas duas horas após a administração oral deste fármaco. Uma vez absorvido, o piroxicam (1.51) se ioniza fortemente no pH sanguíneo e *cerca de* 99,3% são distribuídos complexados com proteínas plasmáticas, como a albumina. No tecido inflamado, existe uma intensa atividade metabólica, controlada pela ação de proteases que acarretam em redução significativa do pH (~5), condições nas quais mais de 95% do fármaco se encontra na forma não ionizada, podendo ser adequadamente absorvido (Figura 1.43).

O exemplo dos oxicams ilustra a importância da modulação dos efeitos eletrônicos de grupos funcionais na adequação das propriedades físico-químicas de novos candidatos a fármacos. Durante o desenvolvimento desta família de compostos, foi evidenciada a dupla estabilização das possíveis formas de ressonância (1.53) e (1.54) da base conjugada por ligações de hidrogênio com o N-H amídico e o tautômero que apresenta o grupo N-H piridínico. A contribuição dessas interações para o aumento da acidez do piroxicam (1.51) fica clara quando se compara o seu valor de pKa, com aqueles dos análogos obtidos pela troca isostérica do anel piridina por uma fenila (1.55) e *N*-metilação do nitrogênio amídico (1.56) como ilustra a Figura 1.44.[89]

A adequação das propriedades físico-químicas de 1.51, aliada à sua afinidade pelo biorreceptor e à baixa velocidade de metabolização e excreção, permite que baixas doses do fármaco, 20 mg/dia, sejam necessárias para se alcançar o efeito terapêutico desejado.

Entretanto, em alguns casos, as diferenças de pKa não são capazes de explicar diferenças no perfil farmacoterapêutico de determinados fármacos, como é o caso dos antagonistas seletivos de receptores β_1, metoprolol (1.57) e atenolol (1.58), os quais, apesar de apresentarem valores de pKa similares, têm coeficientes de partição bastante distintos em função da variação dos substituintes da cadeia lateral (**–CH_2OCH_3** *vs* **$CONH_2$**) (Figura 1.45). Apesar desses anti-hipertensivos da classe das ariloxipropanolaminas apresentarem propriedades farmacodinâmicas similares, suas propriedades na fase farmacocinética são distintas, implicando na possibilidade de emprego clínico diferenciado. O metoprolol (1.57) é um β-bloqueador lipossolúvel (Log P = 1,88), metabolizado por efeito

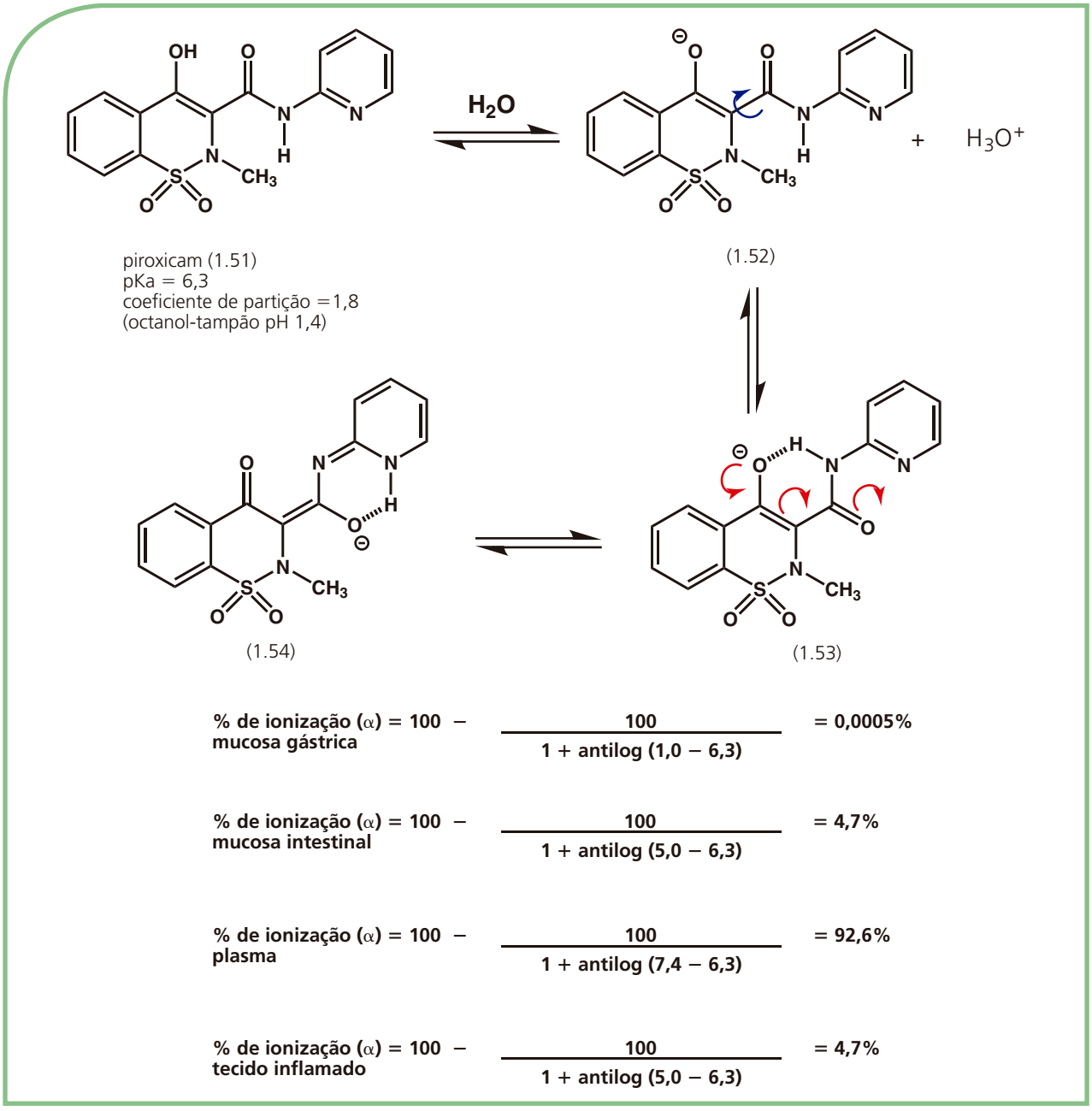


FIGURA **1.43** ▶ GRAU DE IONIZAÇÃO DO PIROXICAM (1.51) EM DIFERENTES COMPARTIMENTOS BIOLÓGICOS.

de primeira passagem, cujo uso clínico é contraindicado para pacientes com distúrbios no sistema nervoso central, devido à tendência de atravessar a barreira hematencefálica.

O atenolol (1.58) é um β-bloqueador hidrossolúvel (Log P = 0,16), cujo uso clínico é contraindicado para pacientes com distúrbios renais, devido ao estresse provocado pela excreção renal do fármaco na forma não modificada.

A variação do coeficiente de partição (P) de substâncias ionizáveis em função da alteração do pH da fase aquosa e a subsequente alteração dos percentuais da fração ionizada, mais solúvel em água, e da fração não ionizada, é conhecida como coeficiente de distribuição (D), o qual é expresso também com a forma logarítmica (Log D). Geralmente, o Log P é igual ao Log $D_{7,4}$, ou seja, o logaritmo do coeficiente de distribuição medido em pH 7,4.

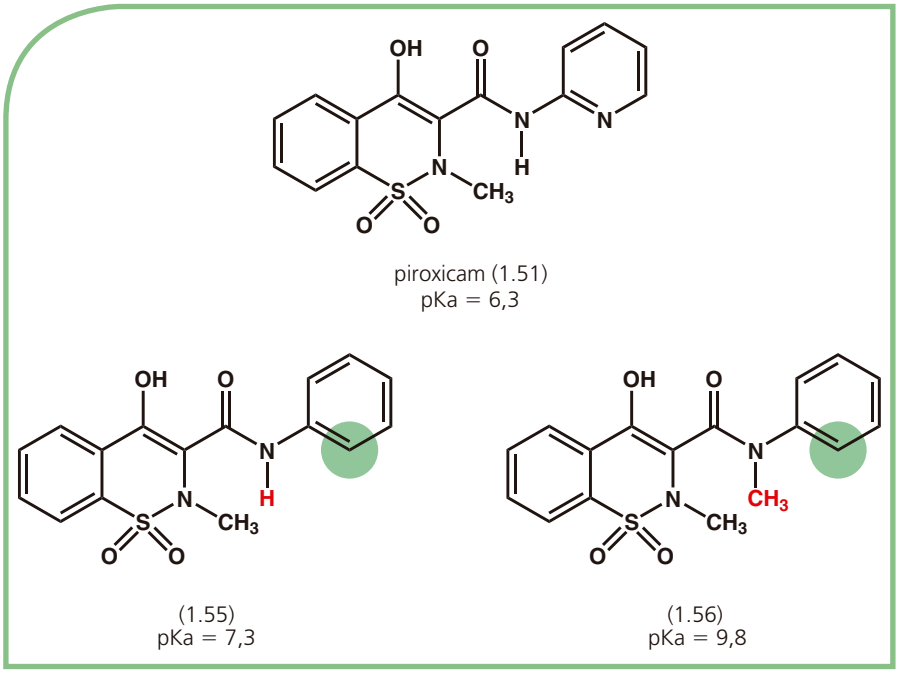


FIGURA **1.44** ▶ VARIAÇÃO DO pKa EM ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DO PIROXICAM (1.51).

De forma geral, a otimização do perfil de absorção gastrintestinal por difusão passiva após administração oral de um protótipo candidato a fármaco pode ser alcançada por meio do balanço de seu perfil de permeabilidade e hidrossolubilidade. Como descrito anteriormente, a faixa de valores de Log P ou Log $D_{7,4}$ ótima está geralmente compreendida entre 1 e 3 (Figura 1.39), e valores extremos traduzem um desbalanço nos perfis de permeabilidade e hidrossolubilidade capazes de impactar o perfil de biodisponibilidade oral, como ilustra o Quadro 1.3.[90]

O fármaco antimalárico artemisinina[91] (1.59) é uma sesquiterpeno lactona obtida da planta de origem asiática *Artemisia annua*, que, por apresentar excelente perfil de atividade antiplasmodial *in vitro*, resultante do estresse oxidativo promovido no parasita pela

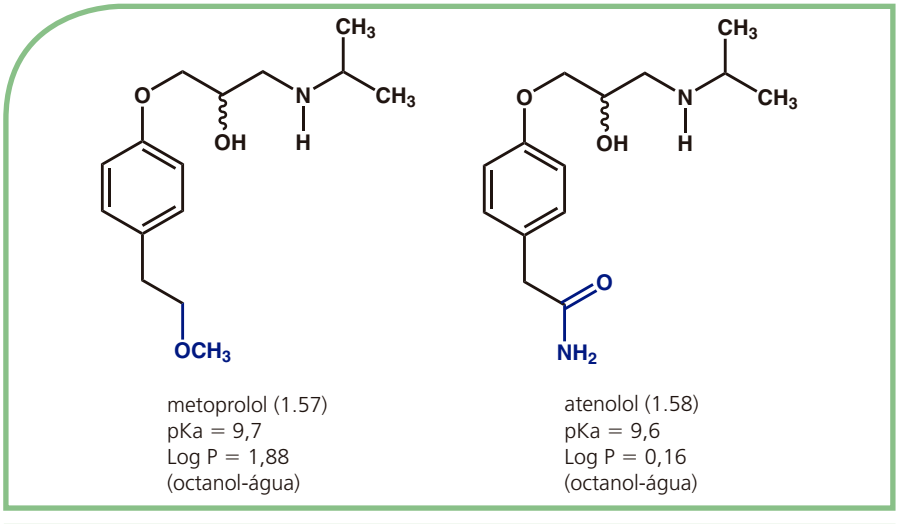


FIGURA **1.45** ▶ PERFIL COMPARATIVO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO METOPROLOL (1.57) E DO ATENOLOL (1.58).

QUADRO 1.3 ► RESULTADO DA VARIAÇÃO DA LIPOFILICIDADE (LOG $D_{7,4}$) NO PERFIL DE ABSORÇÃO ORAL DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

Log $D_{7,4} < 1,0$	Substâncias apresentam boa hidrossolubilidade, mas baixa taxa de absorção passiva, devido à baixa permeabilidade. Compostos tendem a ter alta taxa de excreção renal.
$1,0 >$ Log $D_{7,4} < 3,0$	É a faixa ótima para uma boa absorção intestinal, devido ao adequado equilíbrio entre a hidrossolubilidade e a taxa de permeabilidade por difusão passiva.
$3,0 >$ Log $D_{7,4} < 5,0$	Compostos apresentam alta permeabilidade, mas a absorção é reduzida devido ao baixo perfil de hidrossolubilidade.
Log $D_{7,4} > 5,0$	Substâncias tendem a ter baixa absorção e biodisponibilidade oral, devido à baixíssima hidrossolubilidade e ao aumento da taxa de metabolização.

Fonte: Adaptado de Kerns e Di.[90]

cissão oxidativa da ponte endoperóxido de 1.59, tem grandes limitações de aplicação terapêutica pela via oral em função de seu baixo perfil de hidro e lipossolubilidade (Figura 1.46A). Nesse contexto, visando contornar essa limitação das propriedades estruturais do produto natural (1.59), uma série de análogos foi sintetizada com o objetivo de se potencializar seu perfil de lipo ou hidrossolubilidade. Entre eles, merece destaque o artesunato de sódio[92] (1.60), derivado hidrossolúvel obtido pela inserção de uma subunidade succinila, que apresenta biodisponibilidade oral de 82% da dose administrada, aproximadamente 10 vezes superior à da artemisinina (1.59) (Figura 1.46A).

Outro exemplo que ressalta a importância da adequação do perfil de lipo/hidrossolubilidade de candidatos a fármacos, diz respeito à otimização das propriedades farmacocinéticas do protótipo antiviral L-685,434 (1.61), inativo por via oral em função do baixo perfil de hidrossolubilidade.[93] A inserção de uma cadeia lateral básica ionizável, que resultou na gênese do inibidor de HIV protease indinavir (1.62), promoveu o incremento do perfil de hidrossolubilidade e o consequente aumento da biodisponibilidade oral para 60% da dose administrada (Figura 1.46B).

À luz desse panorama, Amidon e colaboradores[94] desenvolveram o *Sistema de Classificação Biofarmacêutica*, no qual, em função do seu perfil de solubilidade em água e permeabilidade por difusão passiva, os fármacos podem ser classificados em uma de quatro classes (I a IV), como ilustra a Figura 1.47. Esse sistema é uma das ferramentas de prognóstico mais importantes para se facilitar a descoberta e o desenvolvimento de fármacos para uso oral nos últimos anos,[95] tendo sido vastamente empregado por agências regulatórias como o Food and Drug Administration (FDA), a Agência Europeia de Medicamentos (EMEA) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) para a normatização de padrões de biodisponibilidade/bioequivalência usados na aprovação de fármacos ativos por via oral. O Quadro 1.4 ilustra exemplos de fármacos que pertencem a diferentes classes do sistema de classificação biofarmacêutica.

Adicionalmente, vários grupos de pesquisa, especialmente associados a diferentes indústrias farmacêuticas, vêm tentando identificar, pela análise sistemática de bancos de dados de fármacos oralmente ativos, propriedades estruturais que possam balizar a identificação de compostos oralmente ativos, nos estágios iniciais do processo de desenvolvimento de fármacos. Entre esses estudos, merece destaque aquele realizado por Lipinski e colaboradores,[96] os quais, após análise do *World Drug Index,* propuseram a chamada *Regra dos Cinco*, um conjunto de regras que traduziam características estruturais comuns dos fármacos oralmente ativos deste banco de dados, a saber:

- peso molecular < 500 Da;
- presença de número ≤ 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio;
- presença de número ≤ 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio;
- Log P calculado ≤ 5.

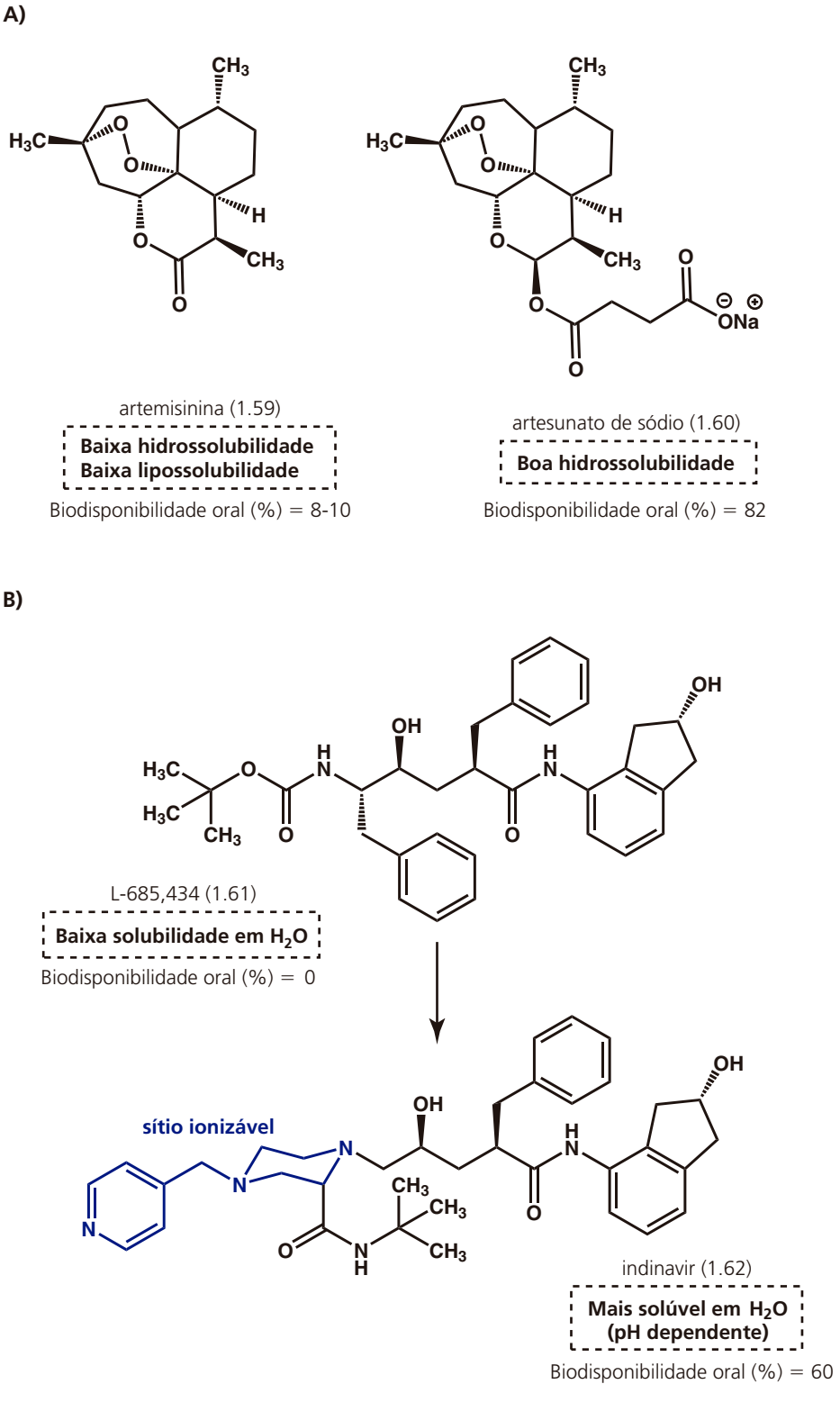


FIGURA **1.46** ▶ OTIMIZAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DO FÁRMACO ANTIMALÁRICO ARTEMISININA (1.59) (**A**) E DO PROTÓTIPO ANTIVIRAL L-685-434 (1.61) (**B**).

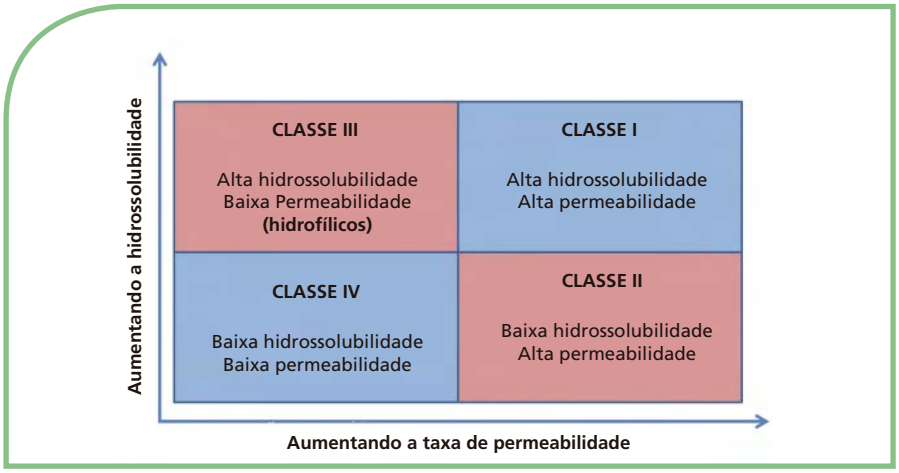


FIGURA 1.47 ▶ SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA.
Fonte: Adaptada de Amidon e colaboradores.[94]

Outro estudo independente realizado por Veber e colaboradores[97] identificou a importância de propriedades adicionais para o perfil de biodisponibilidade oral de fármacos, como a área de superfície polar (≤ 140 Å) e o número de ligações com flexibilidade torsional (≤ 10).

Entretanto, apesar de essas regras darem uma estimativa de adequabilidade das propriedades físico-químicas e estruturais de novas substâncias bioativas, deve-se empregá-las com extremo cuidado, pois inúmeros são os exemplos de fármacos oralmente ativos atualmente no mercado farmacêutico que violam um ou mais desses requisitos (Figura 1.48), colocando-se em questão sua real capacidade preditiva do perfil de absorção oral de fármacos.

Pelo exposto e se considerando a importância de se obter informações sobre o perfil de hidro/lipossolubilidade e seu impacto sobre o perfil de permeabilidade celular ainda nos estágios iniciais do processo de identificação de uma nova substância-protótipo,[98] alguns modelos *in vitro* vêm sendo cada vez mais utilizados, como aqueles que usam fluidos que simulam as condições gástricas (SGF, do inglês *Simulated Gastric Fluid*) e intestinais em condições de jejum (FaSSIF, do inglês *Fasted State Simulated Intestinal Fluid*) e durante alimentação (FeSSIF, do inglês *Fed State Simulated Intestinal Fluid*) para avaliar de forma mais realística o perfil de solubilidade,[99] ou, ainda, métodos para avaliar

QUADRO 1.4 ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS CLASSIFICADOS SEGUNDO O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

Classe I (anfifílicos)[a]	Propranolol, metoprolol, labetalol, enalapril, captopril, diltiazem, nortriptilina, etc.
Classe II (lipofílicos)[b]	Flurbiprofeno, naproxeno, diclofenaco, piroxicam, glibenclamida, carbamazepina, fenitoína, nifedipina, etc.
Classe III (hidrofílicos)[c]	Famotidina, cimetidina, atenolol, ranitidina, nadolol, insulina, etc.
Classe IV[d]	Terfenadina, cetoprofeno, hidroclorotiazida, furosemida, paclitaxel, etc.

[a] Velocidade de dissolução limita a absorção *in vivo*. [b] Hidrossolubilidade limita o fluxo do fármaco no processo de absorção. [c] Permeabilidade é a etapa determinante da absorção. [d] Não é esperada correlação entre o perfil *in vitro versus in vivo*.

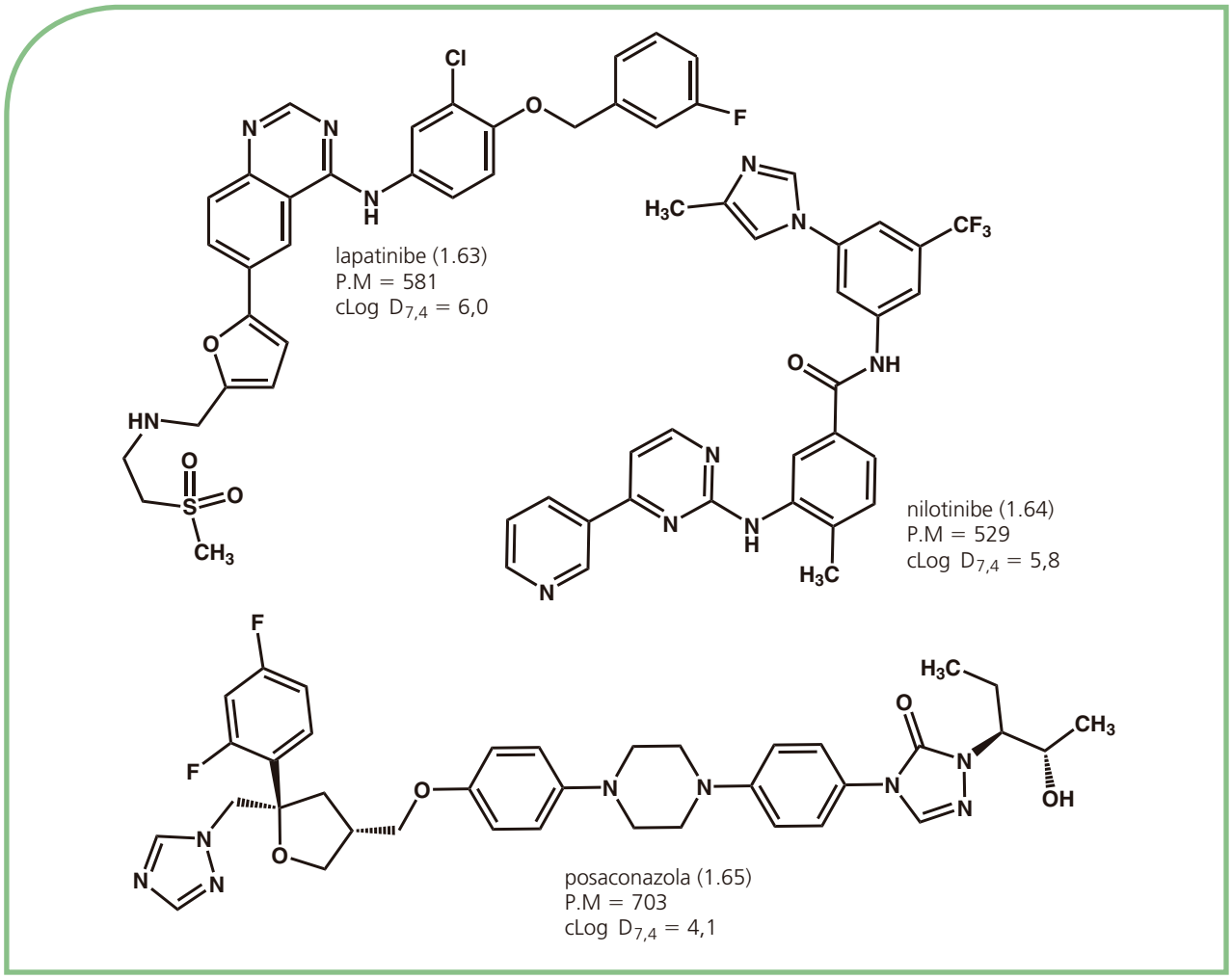


FIGURA 1.48 ▶ ALGUNS EXEMPLOS DE FÁRMACOS ATIVOS POR VIA ORAL, RECENTEMENTE LANÇADOS NO MERCADO FARMACÊUTICO, QUE VIOLAM UM OU MAIS REQUISITOS DA REGRA DOS CINCO DE LIPINSKI.

o perfil de permeabilidade intestinal, como a técnica conhecida como PAMPA[100,101] (do inglês *Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) ou com a utilização de cultura de células de adenocarcinoma colorretal humanas[102,103] (CACO-2). Nesses casos, o perfil de permeabilidade de substâncias-protótipos por estas barreiras, artificiais ou naturais, tem boa correlação com o seu perfil de biodisponibilidade oral, auxiliando a minimizar o risco de insucesso durante a etapa de desenvolvimento de novos candidatos a fármacos.

REFERÊNCIAS

1. Pratt WB, Taylor P, editors. Principles of drug action: the basis of pharmacology. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990.

2. Carrupt PA, el Tayar N, Karlén A, Testa B. Molecular electrostatic potentials for characterizing drug-biosystem interactions. Methods Enzymol. 1991;203:638-77.

3. Silverman RB. The organic chemistry of drug design and drug action. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic; 2004.

4. Roth SH, Miller KW, editors. Molecular and cellular mechanisms of anesthetics. New York: Plenum Medical Book; 1986.

5. Urban BW, Bleckwenn M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. Br J Anaesth. 2002;89(1):3-16.

6. Gupta SP. QSAR studies on drugs acting at the central nervous system. Chem Rev. 1989;89(8):1765-1800.

7. Yasuda N, Targ AG, Eger EI 2nd. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. Anesth Analg. 1989;69(3):370-3.

8. McNamara JO. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 461-86.

9. Parsons WJ, Ramkumar V, Stiles GL. The new cardiotonic agent sulmazole is an A1 adenosine receptor antagonist and functionally blocks the inhibitory regulator, Gi. Mol Pharmacol. 1988;33(4):441-8.

10. Kutter E, Austel V. Application of the theory of sets to drug design. Development of a new cardiotonic drug AR-L 115 BS. Arzneimittelforschung. 1981;31(1a):135-41.

11. Fischer E. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1984;27(3):2985-93.

12. Farber E, Fischer E. Dictionary of scientific biography. New York: Scribner; 1972. v.5, p. 1-5.

13. Ogris W, Pöltl A, Hauer B, Ernst M, Oberto A, Wulff P, et al. Affinity of various benzodiazepine site ligands in mice with a point mutation in the GABAA receptor gramma2 subunit. Biochem Pharmacol. 2004;68(8):1621-9.

14. Fryer RI. Benzodiazepine ligands. In: Hansch C. Comprehensive medicinal chemistry: the rational design, mechanistic study & therapeutic applications of chemical compounds. New York: Pergamon; 1990. v. 3, p. 539-66.

15. Bayly CI, Black WC, Léger S, Ouimet N, Ouellet M, Percival MD. Structure-based design of COX-2 selectivity into flurbiprofen. Bioorg Med Chem Lett. 1999;9(3):307-12.

16. Sidhu RS, Lee JY, Yuan C, Smith WL. Comparison of cyclooxygenase-1 crystal structures: cross-talk between monomers comprising cyclooxygenase-1 homodimers. Biochemistry. 2010;49(33):7069-79.

17. Kato K, Ohkawa S, Terao S, Terashita Z, Nishikawa K. Thromboxane synthetase inhibitors (TXSI) - Design, synthesis, and evaluation of a novel series of omega-pyridylalkenoic acids. J Med Chem. 1985;28(3):287-94.

18. Nakazawa M, Iizuka K, Ujiie A, Hiraku S, Ohki S. Research and development of ozagrel, a highly selective inhibitor of TXA2 synthase. Yakugaku Zasshi. 1994;114(12):911-33.

19. Cockroft SL, Perkins J, Zonta C, Adams H, Spey SE, Low CM, et al. Substituent effects on aromatic stacking interactions. Org Biomol Chem. 2007;5(7):1062-80.

20. Harel M, Schalk I, Ehret-Sabatier L, Bouet F, Goeldner M, Hirth C, et al. Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(19):9031-5.

21. Zhong W, Gallivan JP, Zhang Y, Li L, Lester HA, Dougherty DA. From ab initio quantum mechanics to molecular neurobiology: a cation-pi binding site in the nicotinic receptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(21):12088-93.

22. Wilcken R, Zimmermann MO, Lange A, Joerger AC, Boeckler FM. Principles and applications of halogen bonding in medicinal chemistry and chemical biology. J Med Chem. 2013;56(4):1363-88.

23. Scholfield MR, Vander Zanden CM, Carter M, Shing Ho P. Halogen bonding (X-bonding): a biological perspective. Protein Sci. 2013;22(2):139-52.

24. Hardegger LA, Kuhn B, Spinnler B, Anselm L, Ecabert R, Stihle M, et al. Halogen bonding at the active sites of human cathepsin L and MEK1 kinase: efficient interactions in different environments. ChemMedChem. 2011;6(11):2048-54.

25. Kaur N, Kaur A, Bansal Y, Shah DI, Bansal G, Singh M. Design, synthesis, and evaluation of 5-sulfamoyl benzimidazole derivatives as novel angiotensin II receptor antagonists. Bioorg Med Chem. 2008;16(24):10210-5.

26. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, Nakamura T, Ozaki M, Miura S, et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. Life Sci. 2009;85(3-4):136-40.

27. Godfroid JJ, Braquet P. PAF-acether specific binding sites: 1. quantitative SAR of PAF-acether isosteres. Trends Pharmacol Sci. 1986;7:368-73.

28. Braquet P, Godfroid JJ. PAF-acether specific binding sites: 2. design of specific antagonists. Trends Pharmacol Sci. 1986;7:397-403.

29. Erickson JA, McLoughlin JI. Hydrogen bond donor properties of the difluoromethyl group. J Org Chem. 1995;60(6):1626-31.

30. Liu F, Kovalevsky AY, Tie Y, Ghosh AK, Harrison RW, Weber IT. Effect of flap mutations on structure of HIV-1 protease and inhibition by saquinavir and darunavir. J Mol Biol. 2008;381(1):102-15.

31. Leung D, Abbenante G, Fairlie DP. Protease inhibitors: current status and future prospects. J Med Chem. 2000;43(3):305-41.

32. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res. 2003;110(5-6):255-8.

33. Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. J Med Chem. 2007;50(7):1425-41.

34. Fisher JF, Meroueh SO, Mobashery S. Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. Chem Rev. 2005;105(2):395-424.

35. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. Science. 2001;292(5519):1160-4.

36. Teague SJ. Implications of protein flexibility for drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(7):527-41.

37. Koshland DE Jr. The key-lock theory and the induced fit theory. Angew Chem Int ed Engl. 1994;33(23-24):2375-8.

38. Verli H, Barreiro EJ. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. Quím Nova. 2005;28(1):95-102.

39. Barreiro EJ, Camara CA, Verli H, Brazil-Más L, Castro NG, Cintra WM, et al. Design, synthesis, and pharmacological profile of novel fused pyrazolo[4,3-d]pyridine and pyrazolo[3,4-b][1,8]naphthyridine isosteres: a new class of potent and selective acetylcholinesterase inhibitors. J Med Chem. 2003;46(7):1144-52.

40. Rockwell A, Melden M, Copeland RA, Hardman K, Decicco CP, DeGrado WF. Complementarity of combinatorial chemistry and structure-based ligand design: application to the discovery of novel inhibitors of matrix metalloproteinases. J Am Chem Soc. 1996;118(42):10337-8.

41. Kubinyi H. Combinatorial and computational approaches in structure-based drug design. Curr Opin Drug Discov Devel. 1998;1(1):16-27.

42. Davis AM, Teague SJ, Kleywegt GJ. Application and limitations of X-ray crystallographic data in structure-based ligand and drug design. Angew Chem Int Ed Engl. 2003;42(24):2718-36.

43. Borea PA, Dalpiaz A, Varani K, Gilli P, Gilli G. Can thermodynamic measurements of receptor binding yield information on drug affinity and efficacy? Biochem Pharmacol. 2000;60(11):1549-56.

44. Merighi S, Simioni C, Gessi S, Varani K, Borea PA. Binding thermodynamics at the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Biochem Pharmacol. 2010;79(3):471-7.

45. Borea PA, Dalpiaz A, Varani K, Gessi S, Gilli G. Binding thermodynamics at A1 and A2A adenosine receptors. Life Sci. 1996;59(17):1373-88.

46. Dalpiaz A, Borea PA, Gessi S, Gilli G. Binding thermodynamics of 5-HT1A receptor ligands. Eur J Pharmacol. 1996;312(1):107-14.

47. Harper EA, Black JW. Histamine H3-receptor agonists and imidazole-based H3-receptor antagonists can be thermodynamically discriminated. Br J Pharmacol. 2007;151(4):504-17.

48. Wittmann HJ, Seifert R, Strasser A. Contribution of binding enthalpy and entropy to affinity of antagonist and agonist binding at human and guinea pig histamine H(1)-receptor. Mol Pharmacol. 2009;76(1):25-37.

49. Strasser A, Wittmann H-J. Binding of ligands to GPCRs - how valid is a thermodynamic discrimination of antagonists and agonists? J Physic Chem Biophysic. 2012;Suppl 1:1-6.

50. Millership JS, Fitzpatrick A. Commonly used chiral drugs: a survey. Chirality. 1993;5(8):573-6.

51. Gal J. The discovery of stereoselectivity at biological receptors: Arnaldo Piutti and the taste of the asparagine enantiomers--history and analysis on the 125th anniversary. Chirality. 2012;24(12):959-76.

52. Barreiro EJ, Ferreira VF, Costa PRR. Pure enantiomeric substances: the question of chiral drugs. Quím Nova. 1997;20(6):647-56.

53. Lima VLE. Drugs and chirality: a brief overview. Quím Nova. 1997;20(6):657-63.

54. Jamali F, Mehvar R, Pasutto FM. Enantioselective aspects of drug action and disposition therapeutic pitfalls. J Pharm Sci. 1989;78(9):695-715.

55. McConathy J, Owens MJ. Stereochemistry in drug action. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003;5(2):70-73.

56. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. Toxicol Sci. 2011;122(1):1-6.

57. Knoche B, Blaschke G. Stereoselectivity of the in vitro metabolism of thalidomide. Chirality. 1994;6(4):221-4.

58. Mohan SJ, Mohan EC, Yamsani MR. Chirality and Its importance in pharmaceutical field - an overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. 2009;1(4):309-16.

59. Agrawal YK, Bhatt HG, Raval HG, Oza PM, Gogoi PJ. Chirality: a new era of therapeutics. Mini Rev Med Chem. 2007;7(5):451-60.

60. Ariëns EJ. Nonchiral, homochiral and composite chiral drugs. Trends Pharmacol Sci. 1993;14(2):68-75.

61. Núñez MC, García-Rubiño ME, Conejo-García A, Cruz-López O, Kimatrai M, Gallo MA, et al. Homochiral drugs: a demanding tendency of the pharmaceutical industry. Curr Med Chem. 2009;16(16):2064-74.

62. Easson LH, Stedman E. Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action: molecular dissymetry and physiological activity. Biochem J. 1933;27(4):1257-66.

63. Testa B. Mechanisms of chiral recognition in pharmacology: the Easson-Stedman model revisited. Acta Pharm Nord. 1990;2(3):137-44.

64. McMahon FG, Achecar FA, Murray MJ, Poole J. The importance of chirality to antihypertensive drug effects. Curr Ther Res. 1992;52(1):89-97.

65. Dror RO, Pan AC, Arlow DH, Borhani DW, Maragakis P, Shan Y, et al. Pathway and mechanism of drug binding to G-protein-coupled receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(32):13118-23.

66. Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC recommendations 1998). Pure Appl Chem. 1998;70:1129-43.

67. Baker ME, Chang DJ, Chandsawangbhuwana C. 3D model of lamprey estrogen receptor with estradiol and 15⍺-hydroxy-estradiol. PLoS One. 2009;4(6):e6038.

68. Casy AF, Dewar GH. The steric factor in medicinal chemistry: dissymetric probes of pharmacological receptors. New York: Plenum; 1993.

69. Schwyzer R. In search of the 'bio-active conformation': is it induced by the target cell membrane? J Mol Recognit. 1995;8(1-2):3-8.

70. Moss GP. Basic terminology of stereochemistry. Pure Appl Chem. 1996;68(12):2193-2222.

71. Santos AR, Pinheiro AC, Sodero ACR, Cunha AS, Padilha MC, Sousa PM, et al. Atropoisomerismo: o efeito da quiralidade axial em substâncias bioativas. Quím Nova. 2007;30(1):125-35.

72. Clayden J. Atropoisomerism. Tetrahedron. 2006;60:4335-42.

73. Clayden J, Moran WJ, Edwards PJ, LaPlante SR. The challenge of atropisomerism in drug discovery. Angew Chem Int Ed Engl. 2009;48(35):6398-401.

74. Ma N, Jia Y, Liu Z, Gonzalez-Zamora E, Bois-Choussy M, Malabarba A, et al. Design and synthesis of macrocycles active against vancomycin-resistant enterococci (VRE): the interplay between d-Ala-d-Lac binding and hydrophobic effect. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(3):743-6.

75. Eveleigh P, Hulme EC, Schudt C, Birdsall NJ. The existence of stable enantiomers of telenzepine and their stereoselective interaction with muscarinic receptor subtypes. Mol Pharmacol. 1989;35(4):477-83.

76. Schuster D, Laggner C, Langer T. Why drugs fail--a study on side effects in new chemical entities. Curr Pharm Des. 2005;11(27):3545-59.

77. Fraga CAM, Barreiro EJ. Cardiotônicos: histórico e perspectivas de uma antiga e importante classe de agentes terapêuticos. Quím Nova. 1996;19(2):182-9.

78. Kubinyi H. Quantitative structure: activity relationships. 7. The bilinear model, a new model for nonlinear dependence of biological activity on hydrophobic character. J Med Chem. 1977;20(5):625-9.

79. Kubinyi H. Nonlinear dependence of biological activity on hydrophobic character: the bilinear model. Farmaco Sci. 1979;34(3):248-76.

80. Kubinyi H. Current problems in quantitative structure-activity relationships. In: Sunkel J, editor. Physical property prediction in organic chemistry. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p. 235-47.

81. Kimura T. Analysis of factors governing drug absorption and their improvement. Yakugaku Zasshi. 2009;129(8):911-23.

82. Hansch C. A quantitative approach to biochemical structure-activity relationships. Acc Chem Res. 1969;2(8):232-9.

83. Hansch C, Leo A, Unger SH, Kim KH, Nikaitani D, Lien EJ. "Aromatic" substituent constants for structure-activity correlations. J Med Chem. 1973;16(11):1207-16.

84. Mannhold R, Rekker RF. The hydrophobic fragmental constant approach for calculating Log P in octanol/water and aliphatic hydrocarbon/water systems. Perspectives in Drug Discovery and Design. 2000;18:1-18.

85. Hammett LP. Physical organic chemistry: reaction rates, equilibria and mechanisms. New York: McGraw-Hill; 1940.

86. Craig PN. Interdependence between physical parameters and selection of substituent groups for correlation studies. J Med Chem. 1971;14(8):680-4.

87. Po HN, Senozan NM. The Henderson-Hasselbalch equation: its history and limitations. J Chem Educ. 2001;78:1499-503.

88. Tsai R-S, Carrupt P-A, El Tayar N, Giroud Y, Andrade P, Testa B, et al. Physicochemical and structural properties of non-steroidal anti-inflammatory oxicams. Helv Chim Acta. 1993;76(2):842-54.

89. Lombardino JG, Wiseman EH, McLamore WM. Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-carboxamides of 2-alkyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. J Med Chem. 1971;14(12):1171-5.

90. Kerns EH, Di L. Part 2: physicochemical properties. In: Kerns EH, Di L. Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to tpxicity optimization. Amsterdam: Academic; 2008. p. 35-99.

91. Chaturvedi D, Goswami A, Saikia PP, Barua NC, Rao PG. Artemisinin and its derivatives: a novel class of anti-malarial and anti-cancer agents. Chem Soc Rev. 2010;39(2):435-54.

92. Barradell LB, Fitton A. Artesunate. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of malaria. Drugs. 1995;50(4):714-41.

93. Vacca JP, Dorsey BD, Schleif WA, Levin RB, McDaniel SL, Darke PL, et al. L-735,524: an orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(9):4096-4100.

94. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995;12(3):413-20.

95. Ku MS. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. AAPS J. 2008;10(1):208-12.

96. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computacional approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev. 1997;23(1-3):3-25.

97. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. J Med Chem. 2002;45(12):2615-23.

98. Avdeef A. Physicochemical profiling (solubility, permeability, and charge state). Curr Top Med Chem. 2001;1(4):277-351.

99. Boni JE, Bricki RS, Dressman J, Pfefferle ML. Instant FaSSIF and FeSSIF - biorelevance meets practicality. Dissolution Technologies. 2009;16:41-5.

100. Bermejo M, Avdeef A, Ruiz A, Nalda R, Ruell JA, Tsinman O, et al. PAMPA--a drug absorption in vitro model 7. Comparing rat in situ, Caco-2, and PAMPA permeability of fluoroquinolones. Eur J Pharm Sci. 2004;21(4):429-41.

101. Avdeef A, Strafford M, Block E, Balogh MP, Chambliss W, Khan I. Drug absorption in vitro model: filter-immobilized artificial membranes. 2. Studies of the permeability properties of lactones in Piper methysticum Forst. Eur J Pharm Sci. 2001;14(4):271-80.

102. Artursson P, Palm K, Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. Adv Drug Deliv Rev. 2001;46(1-3):27-43.

103. Sambuy Y, De Angelis I, Ranaldi G, Scarino ML, Stammati A, Zucco F. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. Cell Biol Toxicol. 2005;21(1):1-26.

LEITURA SUPLEMENTAR

Avdeef A. Absorption and drug development: solubility, permeability, and charge state. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2012.

Brooks WH, Guida WC, Daniel KG. The significance of chirality in drug design and development. Curr Top Med Chem. 2011;11(7):760-70.

Dahan A, Miller JM, Amidon GL. Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. AAPS J. 2009;11(4):740-6.

Di L, Fish PV, Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development. Drug Discov Today. 2012;17(9-10):486-95.

Eliel EL, Wilen SH. Stereochemistry of organic compounds. New York: John Wiley & Sons; 1994.

Gad SC, editor. Preclinical development handbook: ADME and biopharmaceutical properties. New Jersey: John Wiley & Sons; 2008.

Gill AL, Verdonk M, Boyle RG, Taylor R. A comparison of physicochemical property profiles of marketed oral drugs and orally bioavailable anti-cancer protein kinase inhibitors in clinical development. Curr Top Med Chem. 2007;7(14):1408-22.

Gleeson MP, Hersey A, Montanari D, Overington J. Probing the links between in vitro potency, ADMET and physicochemical parameters. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:197-208.

Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Trends Pharmacol Sci. 1998;19(1):26-37.

Hann MM, Oprea TI. Pursuing the leadlikeness concept in pharmaceutical research. Curr Opin Chem Biol. 2004;8(3):255-63.

Hartmann T, Schmitt J. Lipophilicity - beyond octanol/water: a short comparison of modern technologies. Drug Discov Today Technol. 2004;1(4):431-9.

Jó wiak K, Lough WJ, Wainer IW, editors. Drug stereochemistry: analytical methods and pharmacology. 3rd ed. New York: Informa Helthcare; 2012.

Karolak-Wojciechowska J, Fruzinski A. Spacer conformation in biologically active molecules. Pure Appl Chem. 2004;76(5):959-64.

Leeson PD, Davis AM. Time-related differences in the physical property profiles of oral drugs. J Med Chem. 2004;47(25):6338-48.

Leeson PD, Springthorpe B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:881-90.

Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. Drug Discov Today Technol. 2004;1(4):337-41.

Morphy R, Rankovic Z. The physicochemical challenges of designing multiple ligands. J Med Chem. 2006;49(16):4961-70.

Morphy R. The influence of target family and functional activity on the physicochemical properties of pre-clinical compounds. J Med Chem. 2006;49(10):2969-78.

Pfeiffer CC. Optical isomerism and pharmacological action, a generalization. Science. 1956;124(3210):29-31.

Teague SJ. Learning lessons from drugs that have recently entered the market. Drug Discov Today. 2011;16(9-10):398-411.

van De Waterbeemd H, Smith DA, Beaumont K, Walker DK. Property-based design: optimization of drug absorption and pharmacokinetics. J Med Chem. 2001;44(9):1313-33.

2

FUNDAMENTOS DO METABOLISMO DE FÁRMACOS

LÍDIA MOREIRA LIMA

ASPECTOS GERAIS DO METABOLISMO DE FÁRMACOS

O metabolismo compreende o parâmetro farmacocinético diretamente ligado à depuração (do inglês *clearance*) dos fármacos, contribuindo para evitar seu acúmulo indesejado na biofase. O papel fisiológico do metabolismo de fármacos pode ser medido por meio dos parâmetros farmacocinéticos de biodisponibilidade (F) e *clearance* (Cl). O primeiro é influenciado pelo metabolismo pré-sistêmico e o segundo, pelo metabolismo pós-sistêmico. Combinados, eles afetam a quantidade total de fármaco no sangue, medida através da área sob a curva (AUC) resultante da variação da concentração plasmática *versus* o tempo (Figura 2.1). A estabilidade metabólica de um determinado composto (p. ex., fármacos) é inversamente proporcional à sua *clearance*. A relação entre *clearance* (Cl) e volume de distribuição (Vd) permite estabelecer a meia-vida ($t_{½} = 0{,}693 \times Vd/Cl$), indicando a frequência necessária para a administração do fármaco.

A fração de fármaco livre (não complexada a proteínas) é depurada majoritariamente a partir do fígado e dos rins. Em linhas gerais, a depuração de fármacos lipofílicos ocorre por metabolismo hepático (*clearance* hepática ou hepatobiliar), enquanto os hidrofílicos são substratos de depuração renal (*clearance* renal).

Fármacos lipofílicos são reabsorvidos após filtração glomerular, retornando à circulação sistêmica e impedindo sua depuração renal, que passa a ser estritamente dependente da transformação do fármaco em metabólitos hidrofílicos, por meio de reações catalisadas por enzimas.

Os processos enzimáticos capazes de produzir modificações estruturais no fármaco são em conjunto conhecidos por *metabolismo de fármacos*. O metabolismo é tradicionalmente dividido – de acordo com a classificação de Williams[1] – em: metabolismo de fase 1 ou biotransformação e metabolismo de fase 2. Mais recentemente, foi incluída nessa classificação o metabolismo de fase 3, representado por proteínas transportadoras de efluxo[2] (p. ex., glicoproteína-P; proteínas associadas à resistência a multifármacos e polipeptídeo transportador de ânions orgânicos), que auxiliam no processo de detoxificação, exportando ou transferindo para circulação sistêmica fármacos e seus metabólitos para posterior eliminação renal ou biliar (Figura 2.2).

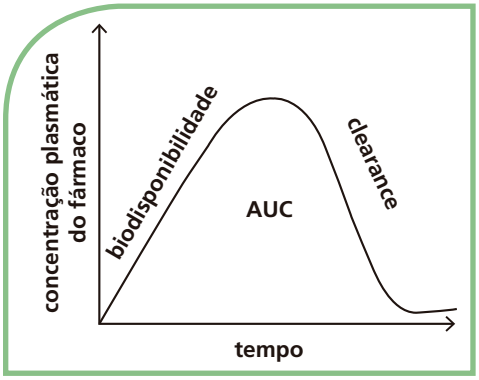


FIGURA **2.1** ▶ ÁREA SOB A CURVA (AUC) *VERSUS* O TEMPO E A INFLUÊNCIA DA BIODISPONIBILIDADE E *CLEARANCE*.

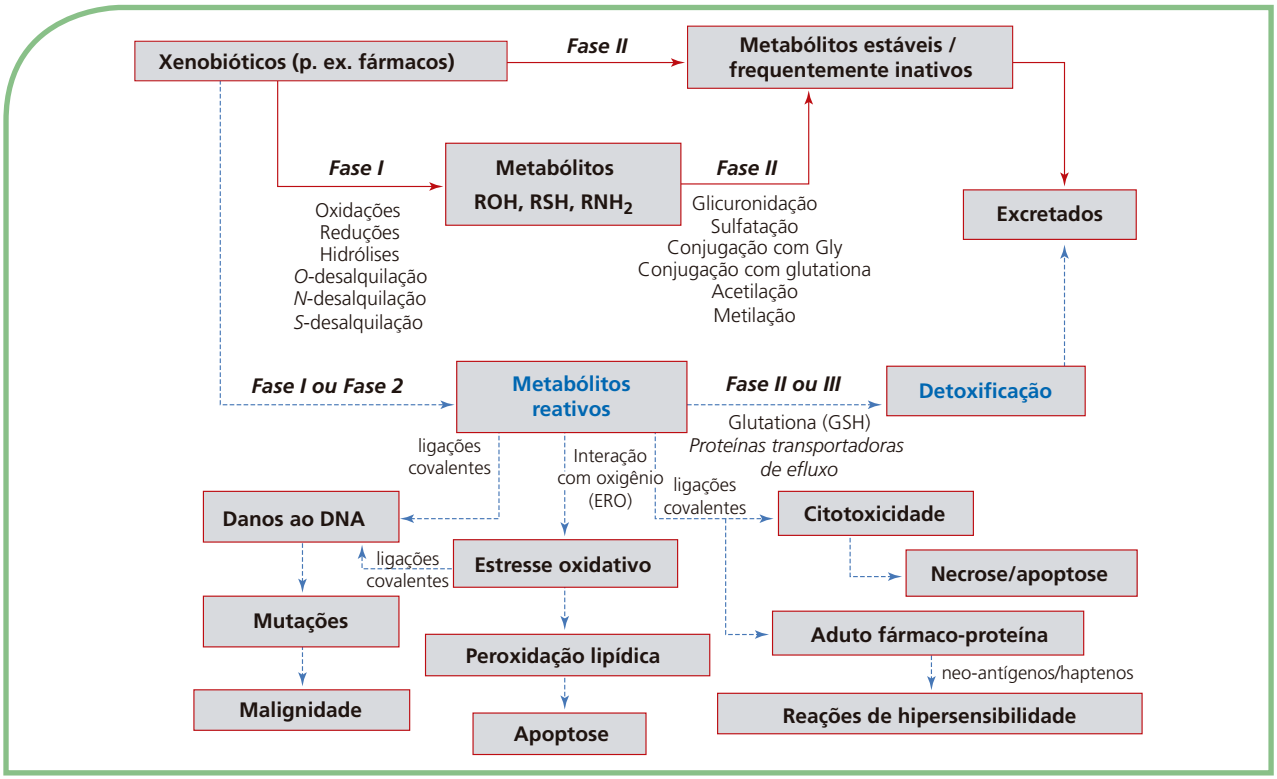


FIGURA **2.2** ▶ FLUXOGRAMA ESQUEMÁTICO DO *METABOLISMO DE FÁRMACOS*. SETAS VERMELHAS INDICAM PROCESSO CLÁSSICO DE BIOINATIVAÇÃO; SETAS AZUIS DENOTAM PROCESSO DE BIOATIVAÇÃO, COM CONSEQUENTE FORMAÇÃO DE METABÓLITOS POTENCIALMENTE TÓXICOS.

Raramente uma substância orgânica, fármaco ou não, sobrevive à ação catalítica dos diversos sistemas enzimáticos característicos do metabolismo de fase 1 e/ou metabolismo de fase 2, que são sumarizados no Quadro 2.1.[3]

A utilidade terapêutica de um fármaco é medida em função da ação benéfica que exerce sobre um dado sistema biológico, como decorrência de sua potência (i.e., afinidade) e eficácia (i.e., atividade intrínseca), frutos da etapa de complementaridade molecular com o biorreceptor-alvo. Esta, por sua vez, depende da quantidade do fármaco administrado capaz de atingir, na concentração necessária, o sítio de ação desejado. Parâmetros como biodisponibilidade oral (%F) e meia-vida ($t_{½}$) são diretamente influenciados pelo metabolismo, de modo que seu estudo torna-se essencial para o completo conhecimento dos fatores farmacocinéticos relevantes ao uso adequado e seguro dos fármacos – haja vista que as transformações promovidas pelo metabolismo de fase 1 e/ou fase 2 influenciam a natureza, a intensidade e a duração dos efeitos terapêuticos e/ou tóxicos dos fármacos e seus eventuais metabólitos bioativos.

O estudo do *metabolismo de fármacos* é uma etapa imprescindível no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos. Pode ser realizado por meio de métodos *in vivo* e *in vitro,* os quais exigem o emprego de técnicas analíticas sensíveis e eficazes, aliadas a procedimentos de extração eficientes e quantitativos – de ínfimas quantidades de substâncias a partir de fluídos biológicos ou de frações subcelulares (p. ex., S9 e microssomas) ou cultura de células (p. ex., hepatócitos) – conjugados a métodos de caracterização estrutural, de modo a permitir a elucidação inequívoca da estrutura química dos metabólitos formados, inclusive quanto à definição de centros estereogênicos, quando presentes.[4]

Métodos de predição metabólica *in silico* vêm sendo incorporados ao estudo do metabolismo de fármacos e possuem como vantagens o custo e a agilidade. A principal desvantagem é a baixa correlação entre o resultado predito e o determinado experi-

QUADRO **2.1** ▶ COMPLEXOS ENZIMÁTICOS ENVOLVIDOS COM O METABOLISMO DE FASE 1 E FASE 2 E SUA PRINCIPAL LOCALIZAÇÃO SUBCELULAR

METABOLISMO DE FASE 1	
COMPLEXO ENZIMÁTICO	**LOCALIZAÇÃO SUBCELULAR PRINCIPAL**
Citocromo P450 monoxigenases	Retículo endoplasmático
Flavina monoxigenase	Retículo endoplasmático
Aldeído desidrogenase	Citosol
Álcool desidrogenase	Citosol
Monoaminoxidase	Mitocôndria
Xantina oxidase	Citosol
Azo ou nitroredutases	Citosol
Aldocetoredutases	Citosol
Oxidoredutase	Citosol
Epóxido hidrolase	Retículo endoplasmático
Hidrolases (esterases, amidases, lipases)	Citosol
METABOLISMO DE FASE 2	
COMPLEXO ENZIMÁTICO	**LOCALIZAÇÃO SUBCELULAR PRINCIPAL**
Glicuroniltransferase	Retículo endoplasmático
Glutationatransferase	Citosol
Sulfotransferase	Citosol
Metiltransferases não específicas	Citosol
Catecol *o*-metiltransferase	Citosol
Acetiltransferase	Citosol

mentalmente. Os métodos *in silico* empregados para o estudo do *metabolismo de fármacos* são divididos em: métodos baseados na estrutura do receptor (p. ex., *docking*) e métodos baseados na estrutura do ligante (QSAR, CoMFA, Volsurf, Meteor, etc.).[5-7] Estes métodos compreendem estratégias computacionais capazes de predizer os sítios estruturais lábeis ao metabolismo, prever o metabólito potencial e pressagiar a interação de um determinado fármaco com a enzima metabolizadora alvo. Diversos programas comerciais para predição do metabolismo *in silico* foram desenvolvidos, e exemplos de programas gratuitos serão comentados ao longo deste capítulo.

Independentemente da opção do método empregado no estudo do *metabolismo de fármacos* (*in vivo*, *in vitro* ou *in silico*), o conhecimento prévio sobre a reatividade química de um determinado substrato (i.e., fármaco), frente às diferentes enzimas metabólicas, consiste em condição *sine qua non* para o sucesso do estudo. Não raramente, os metabólitos, para serem adequadamente isolados e terem suas estruturas elucidadas, precisam ser teoricamente previstos, em termos estruturais, antecipando informações sobre suas propriedades físico-químicas. Tais dados permitem racionalizar a escolha do método de isolamento (quali e quantitativamente) e de elucidação estrutural inequívoca.[8] Do mesmo modo, tais informações permitem antecipar dados sobre a provável estabilidade do metabólito frente ao método de isolamento escolhido, garantindo sua eficiência em termos quantitativos e evitando falsos-positivos. A predição da estrutura do metabólito, com base em dados de reatividade química, é igualmente útil na análise dos resultados obtidos a partir de estudos do metabolismo *in silico*, permitindo uma análise crítica dos dados gerados e a detecção precoce de eventuais erros.

Em termos moleculares, as reações metabólicas de fase 1 e fase 2 têm como principal objetivo transformar fármacos lipofílicos (↑ Log P; Log $D_{7,4} > 0$; ↓ PSA) em metabólitos hidrofílicos (↓ Log P; Log $D_{7,4} < 0$; ↑ PSA), favorecendo a eliminação por via renal.[9]

CONSEQUÊNCIAS DO METABOLISMO DE FÁRMACOS

As transformações químicas, metabolismo-dependentes, promovidas na estrutura dos fármacos podem acarretar profundas alterações na resposta biológica, uma vez que modificações moleculares, ainda que singelas, podem alterar significativamente o farmacóforo e/ou os grupos auxofóricos, dificultando ou impedindo a interação com o biorreceptor original (p. ex., celecoxibe, 2.1; Figura 2.3). Desta forma, um fármaco originalmente ativo pode gerar metabólitos inativos, em um processo conhecido por bioinativação (Quadro 2.2).[10]

Em outras circunstâncias, as modificações introduzidas com as reações metabólicas de fase 1 (majoritariamente) ou de fase 2 (minoritariamente) podem gerar metabólitos ativos, em um processo conhecido por bioativação. Este processo pode aumentar a afinidade do metabólito pelo biorreceptor do fármaco original (p. ex., tamoxifeno, 2.2; Figura 2.3)[11] ou favorecer o reconhecimento por biomacromoléculas receptoras distintas do alvo molecular inicial, acarretando distintos efeitos biológicos, algumas vezes responsáveis pelos efeitos adversos e/ou tóxicos, metabolismo-dependente, de alguns fármacos (p. ex., paracetamol, 2.3; Figura 2.3).[12] O processo metabólico de bioativação é a base fundamental do desenvolvimento de pró-fármacos, no qual uma substância desprovida de atividade (i.e., inativa) é convertida em metabólito ativo, responsável pelo efeito farmacológico desejado (Quadro 2.2).

Por estas razões, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que o estudo do metabolismo de fármacos seja parte integrante obrigatória de todos os programas de avaliação pré-clínica e clínica de quaisquer novos medicamentos.

Por meio desses estudos – e em conjunto com dados sobre o volume de distribuição, *clearance* e absorção – é possível determinar a meia-vida e a biodisponibilidade oral de um determinado fármaco, prevendo o melhor esquema posológico (dose e frequência de administração). Esses estudos permitem, ainda, identificar a presença de metabólitos ativos, os quais obrigatoriamente deverão ser estudados quanto a seu perfil de atividade e segurança.

De forma sumária, o estudo do *metabolismo de fármacos* permite:

a) determinar a estabilidade metabólica;
b) estabelecer a cinética de formação e as estruturas químicas dos metabólitos;
c) determinar os níveis de concentração e depósito, plasmático e tissular, tanto do fármaco como de seus metabólitos, permitindo estabelecer sua meia vida na biofase;
d) determinar a principal via de eliminação;
e) determinar os sítios moleculares metabolicamente vulneráveis (i.e., lábeis) e correlacioná-los com grupos farmacofóricos e auxofóricos do fármaco original;

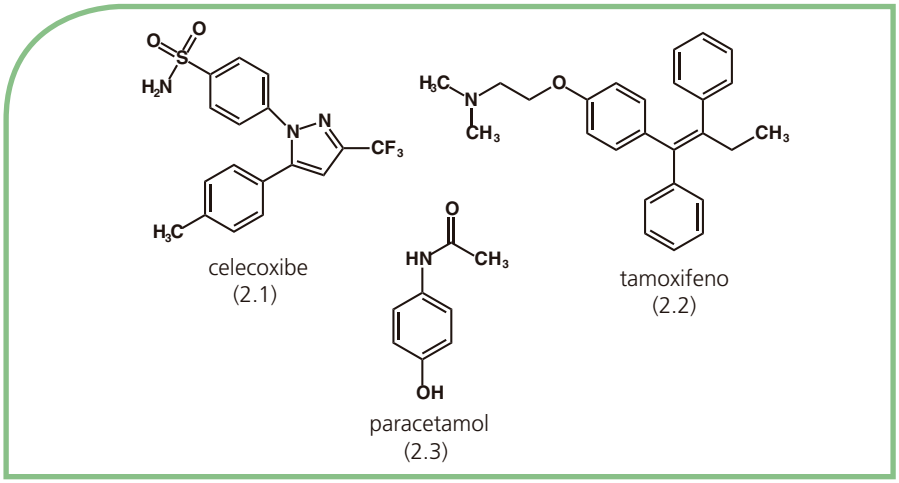


FIGURA **2.3** ▶ ESTRUTURAS DO CELECOXIBE (2.1), TAMOXIFENO (2.2) E PARACETAMOL (2.3).

QUADRO **2.2** ▶ METABOLISMO DE FÁRMACOS

Fármaco ativo	Metabólito inativo (*Bioinativação*)
Fármaco ativo	Metabólito ativo (*Bioativação* ou *Toxificação*)
Fármaco inativo (Pró-fármaco)	Metabólito ativo (*Bioativação*)

f) estabelecer a eventual capacidade indutora ou inibidora do fármaco e seus metabólitos sobre enzimas do metabolismo, antecipando eventuais problemas de interações medicamentosas;
g) determinar a atividade e a toxicidade dos metabólitos e correlacioná-los com a estrutura química;
h) fornecer bases racionais para o desenho e novos protótipos de fármacos;
i) fornecer bases racionais para a otimização das propriedades farmacocinéticas de fármacos e compostos-protótipos.

METABOLISMO DE FASE 1 OU BIOTRANSFORMAÇÃO

Os fármacos, assim como outros xenobióticos (p. ex., solventes industriais, pesticidas, corantes, flavorizantes, aromatizantes, poluentes atmosféricos, etc.), são metabolizados por distintos sistemas enzimáticos, visando assegurar seu processo de inativação e eliminação.

As reações metabólicas de fase 1 ou biotransformação caracterizam-se por envolver reações de oxidação, redução e hidrólise, as quais frequentemente resultam na obtenção de metabólitos hidroxilados. As desalquilações, por sua vez, constituem um tipo especial de reação oxidativa e contribuem para a formação de metabólitos com a inclusão de radicais OH, NH_2 e SH. Embora as transformações metabólicas de fase 1 conduzam à geração de metabólitos de maior polaridade em comparação aos fármacos originais, frequentemente elas são insuficientes para assegurar o aumento da hidrofilia e a consequente eliminação pela via renal. Por esta razão, em linha gerais, o metabolismo de fase 1 tem como objetivo funcionalizar a estrutura do fármaco, de modo a torná-lo substrato para as reações metabólicas de fase 2. No entanto, dependendo da funcionalização prévia da estrutura do fármaco, essa situação ideal (fase 1 → fase 2) não será observada, sendo o fármaco um substrato direto das reações metabólicas de fase 2, que serão comentadas posteriormente (Figura 2.2).

CITOCROMO P450 (CYP540)

A análise da natureza dos complexos enzimáticos envolvidos no metabolismo de fase 1 (Quadro 2.1) revela o predomínio de enzimas oxidativas, entre as quais o citrocromo P450 (CYP450 ou CYP) tem lugar de destaque, dado seu papel fundamental no metabolismo hepático de fármacos das mais diversas classes terapêuticas.

CYP450 é o nome genérico dado a uma superfamília de hemeproteínas encontradas em células procariontes (p. ex., bactérias) e eucariontes (animais, plantas, fungos, insetos). Quando associadas a uma flavoproteína redutase (i.e., NADPH-citocromo-P450 redutase), formam o sistema oxidase de função mista (MFO, do inglês *mixed function oxidase*). Do ponto de vista bioquímico, são monoxigenases que promovem oxidação a partir da inserção de um átomo de oxigênio em um substrato orgânico (RH), a exemplo da estrutura do fármaco, enquanto o outro átomo de oxigênio é reduzido à água (Quadro 2.3).[13,14]

QUADRO **2.3** ▶ EXEMPLO ESQUEMÁTICO DE REAÇÃO CATALISADA POR MONOXIGENASES

$$RH + O_2 + NADPH + 2H^+ \longrightarrow NAD(P)^+ + R\text{-}OH + H_2O$$

Em humanos, 57 genes funcionais de CYP450 foram identificados, codificando 18 famílias e 44 subfamílias de CYP (Quadro 2.4). A nomenclatura oficial para este importante complexo enzimático foi proposta em 1987 e recomenda a abreviação CYP para designar proteína citocromo P450; uso de um algarismo arábico para indicar a família genética; emprego de uma letra para assinalar a subfamília genética; e finalmente outro numeral para designar gene específico ou isoenzima. São consideradas da mesma família genética proteínas CYP que possuam > 40 % de identidade na sequência de aminoácidos; enquanto valores de identidade > 55% codificam proteínas da mesma subfamília.[14]

A despeito da diversidade, apenas três entre as 18 famílias de CYP estão relacionadas ao metabolismo de fármacos (Figura 2.4). A CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, em conjunto, correspondem a cerca de 90% do metabolismo oxidativo dos fármacos disponíveis no mercado farmacêutico mundial (Figura 2.5).[15,16] As principais características destas isoenzimas encontram-se sumarizadas no Quadro 2.5.

As CYPs de células eucarióticas possuem comprimento variável entre cerca de 480-560 aminoácidos e são agrupadas, com base em sua localização subcelular, em três grandes categorias: a) microssomal, encontrada na membrana do retículo endoplasmático; b) mitocondrial, inserida na membrana de mitocôndrias; c) citossólica, única categoria conhecida para CYPs de procariontes, porém, rara em eucariontes.[13]

QUADRO 2.4 ▶ FAMÍLIAS, SUBFAMÍLIAS (E SUAS ISOENZIMAS) E AS PRINCIPAIS FUNÇÕES DAS PROTEÍNAS CYP HUMANA

FAMÍLIAS DE CYP450 HUMANA	MEMBROS FUNCIONAIS	PRINCIPAIS FUNÇÕES
CYP1	1A1, 1A2, 1B1	Metabolismo de xenobióticos
CYP2	2A6, 2A7, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 2J2, 2R1, 2S1, 2U1, 2W1	Metabolismo de xenobióticos e metabolismo de esteroides
CYP3	3A4, 3A5, 3A7, 3A43	Metabolismo de xenobióticos
CYP4	4A11, 4A22, 4B1, 4F2, 4F3, 4F8, 4F11, 4F12, 4F22, 4V2, 4X1, 4Z1	Metabolismo de ácidos graxos e ácido araquidônico
CYP5	5A1	Síntese de tromboxana A2 (tromboxana sintase)
CYP7	7A1, 7B1	Esteroide 7α-hidroxilase
CYP8	8A1, 8B1	Síntese de prostaciclina (prostaglandina sintase) e biossíntese de ácidos biliares
CYP11	11A1, 11B1, 11B2	Biossíntese de esteroides
CYP17	17A1	Biossíntese de testosterona e estrogênio (esteroide 17α-hidroxilase
CYP19	19A1	Biossíntese de estrogênio (aromatase)
CYP20	20A1	Desconhecidas
CYP21	21A2	Biossíntese de esteroides
CYP24	24A1	Metabolismo da vitamina D
CYP26	26A1, 26B1, 26C1	Metabolismo do ácido retinoico (hidroxilase de ácido retinoico)
CYP27	27A1, 27B1, 27C1	Biossíntese de ácidos biliares e ativação da vitamina D3
CYP39	39A1	Metabolismo do colesterol
CYP46	46A1	Metabolismo do colesterol (colesterol 24-hidroxilase)
CYP51	51A1	Metabolismo do colesterol (lanosterol 14α-desmetilase)

Fonte: Adaptada de Danielson[13] e Mckinnon e colaboradores.[14]

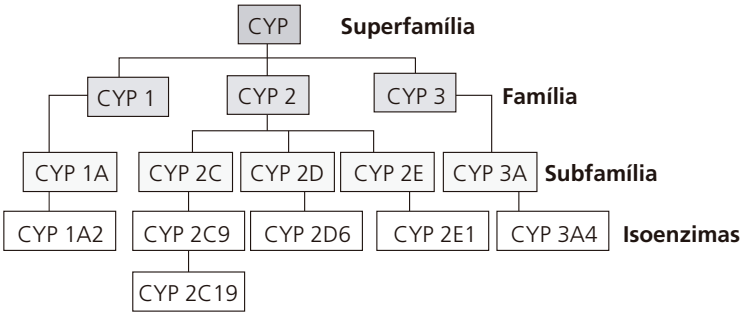


FIGURA 2.4 ▶ PRINCIPAIS FAMÍLIAS, SUBFAMÍLIAS E ISOENZIMAS DE CYP ENVOLVIDAS NO METABOLISMO DE FÁRMACOS.

As CYPs microssomais correspondem, majoritariamente, às enzimas de mamíferos localizadas na membrana do retículo endoplasmático de hepatócitos e estão envolvidas com o metabolismo de fármacos e outros xenobióticos. A atividade enzimática das CYPs microssomais depende da ação de uma flavoproteína, contendo quantidade equimolares de FMN (flavina mononucleotídeo) e FAD (flavina adenina dinucleotídeo), denominada NADPH-CYP450 redutase. Esta enzima é responsável pela transferência de elétrons do NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo) para o CYP450, promovendo sua redução.[17]

Elas se ancoram à membrana do retículo endoplasmático através de subunidade hidrofóbica (20-25 aa) presente na cadeia *N*-terminal da sequência conhecida por *signal-anchor domain* (domínio de sinais de ancoragem). Este domínio também é caracterizado pela presença de resíduos de aminoácidos altamente básicos na cadeia *C*-terminal e de um aminoácido carregado negativamente próximo à sequência *N*-terminal. Os resíduos carregados possuem função de facilitar o empacotamento das CYPs microssomais e garantir a correta orientação do domínio de ancoragem à membrana do retículo endoplasmático[17] (Figura 2.6).

Em nível molecular, o CYP é constituído por um grupo prostético (o heme) e por uma parte proteica (Figura 2.7). O heme consiste em macrociclo tetrapirrólico conectado por grupos CH, contendo como substituintes quatro radicais metila, dois radicais vinila e dois ácidos propiônicos. No centro do macrociclo encontra-se o átomo de Fe (II ou III), coordenado aos quatro nitrogênios do anel pirrólico e a um quinto ligante axial, que define o

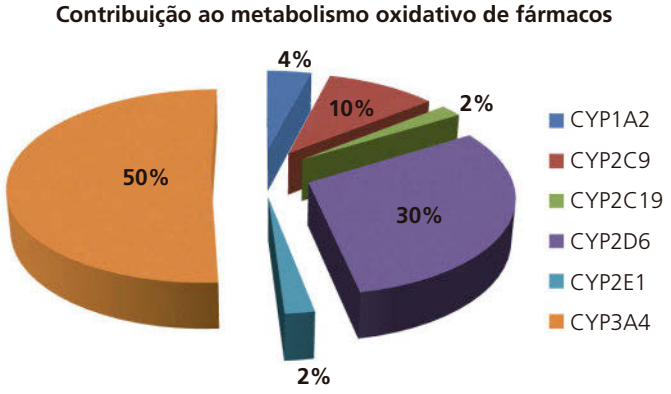


FIGURA 2.5 ▶ CONTRIBUIÇÃO DAS PRINCIPAIS ISOENZIMAS DA SUPERFAMÍLIA CYP NO METABOLISMO OXIDATIVO DE FÁRMACOS.
Fonte: Adaptada de Jenner e Testa.[8]

QUADRO **2.5** ▶ CARACTERÍSTICAS DAS SEIS PRINCIPAIS ISOENZIMAS DE CYP ENVOLVIDAS COM O METABOLISMO DE FÁRMACOS

CYP 1A2	**CYP 2C9**	**CYP 2C19**
Preferência por substratos planares lipofílicos, neutros ou básicos. Substrato: fenacetina (2.4) e cafeína (2.5) Inibidor: teofilina (2.6)	Preferência por substratos que contenham grupo doador de ligação hidrogênio (comumente de natureza aniônica) próximo à região lipofílica lábil. Substrato: tolbutamida (2.7), naproxeno (2.8), varfarina (2.9) Inibidor: sulfafenazol (2.10)	Preferência por substratos lipofílicos, neutro e de tamanho intermediário. Substrato: diazepam (2.11), imipramina (2.12) Inibidor: ticlopidina (2.13)
CYP 2D6	**CYP 2E1**	**CYP 3A4**
Preferência por substratos arilalquilaminas com sítio de oxidação localizado a 5-7Å do N-básico. Substrato: fluoxetina (2.14), metoprolol (2.15) Inibidor: quinidina (2.16)	Preferência por substratos lipofílicos cíclicos ou lineares pequenos (PM ≤ 200 Da). Substrato: paracetamol (2.3), halotano (2.17) Inibidor: disulfiram (2.18)	Preferência por substratos lipofílicos, neutros, básicos ou ácidos. Oxidação dependente da reatividade química do substrato. Substrato: terfenadina (2.19), diltiazem (2.20) Inibidor: cetoconazol (2.21)

Fonte: Adaptada de Smith.[16]

tipo de hemeproteína. A mioglobina, por exemplo, é caracterizada pelo ferro em estado de oxidação +2 e pela coordenação com o nitrogênio imidazólico de resíduos de histidina, enquanto o CYP450 distingue-se pela coordenação com o átomo de enxofre do resíduo de aminoácido cisteína e pela presença do ferro em estado de oxidação +3 (Figura 2.8).

Em condição de inatividade (i.e., estado de repouso), o grupo heme das enzimas da superfamília CYP450 apresenta, além das cinco coordenações características (4 nitrogênios pirrólicos e o enxofre da cisteína), um sexto ligante axial, representado por uma molécula de água (**A**, Figura 2.9). No estágio de hexacoordenação, o complexo assume geometria octaédrica e estado de baixo *spin* (S = ½). A entrada do substrato (p. ex., fármaco) no sítio ativo dispara modificações conformacionais, que resultam no desloca-

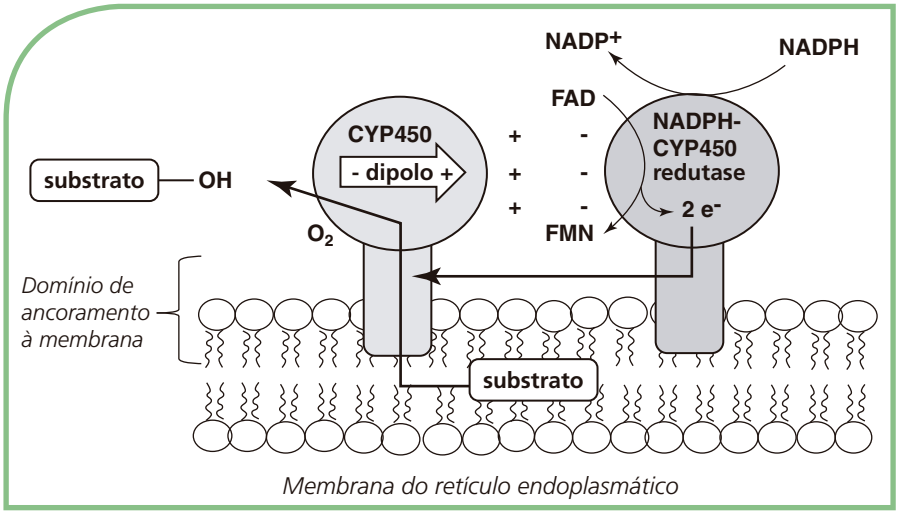
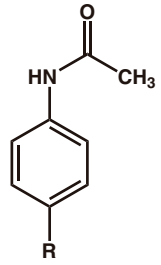
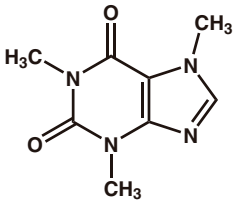


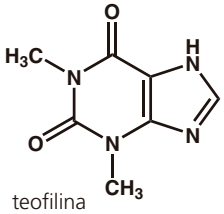
FIGURA **2.6** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO COMPLEXO CYP MICROSSOMAL/NADPH-CYP450 REDUTASE E SEU DOMÍNIO DE ANCORAMENTO À MEMBRANA DO RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO.



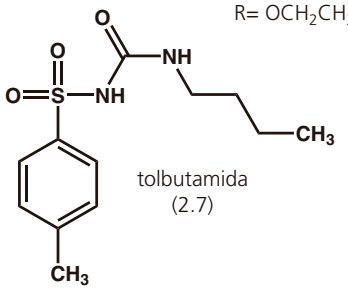
R= OH paracetamol (2.3)
R= OCH_2CH_3 fenacetina



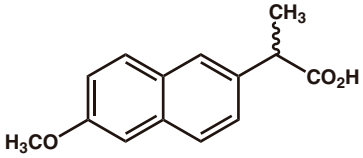
cafeína
(2.5)



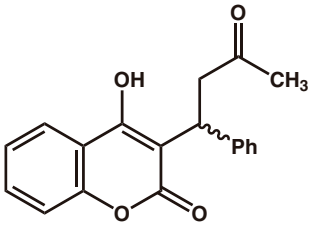
teofilina
(2.6)



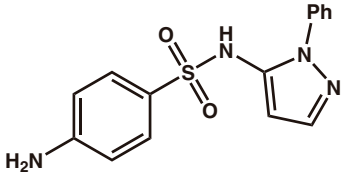
tolbutamida
(2.7)



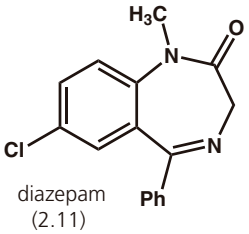
naproxeno
(2.8)



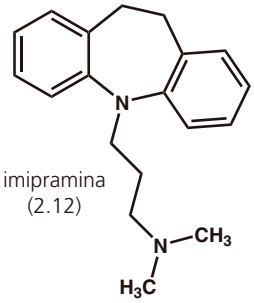
varfarina
(2.9)



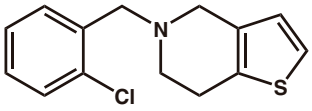
sulfafenazol
(2.10)



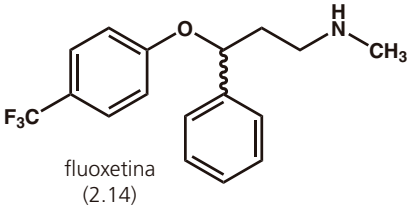
diazepam
(2.11)



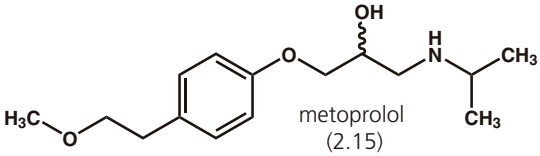
imipramina
(2.12)



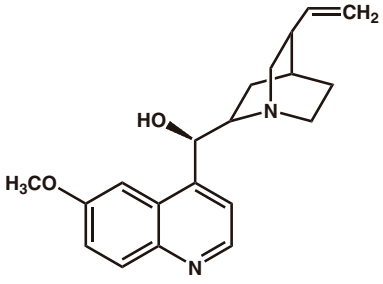
ticlopidina
(2.13)



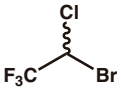
fluoxetina
(2.14)



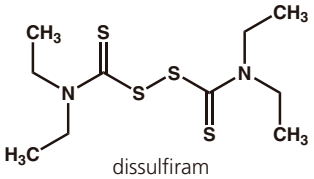
metoprolol
(2.15)



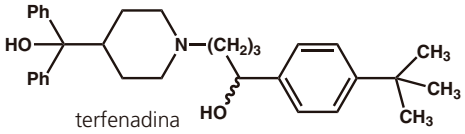
quinidina
(2.16)



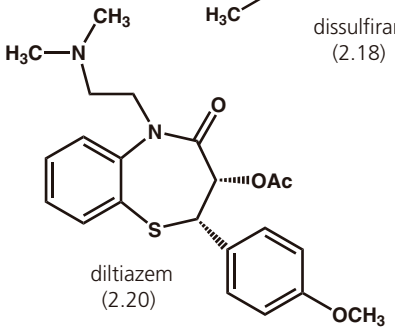
halotano
(2.17)



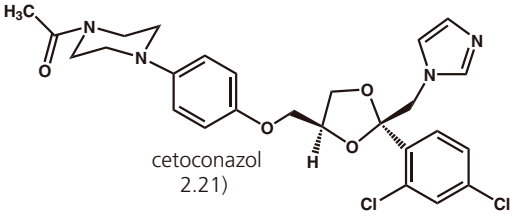
dissulfiram
(2.18)



terfenadina
(2.19)



diltiazem
(2.20)



cetoconazol
2.21)

FIGURA **2.7** ▶ ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA DO CYP3A4 (PDB 4K9W). UNIDADE PROSTÉTICA REPRESENTADA PELO GRUPO HEME (EM MAGENTA), PARTE PROTEICA REPRESENTADA PELAS ALFA-HÉLICES (EM VERMELHO), FOLHAS BETA (EM AMARELO) E ALÇAS (EM VERDE).

mento da molécula de água, culminando na obtenção de um complexo pentacoordenado com geometria bipiramidal trigonal e/ou bipiramidal quadrada e alto *spin* (S= 5/2) (**B**, Figura 2.9). Neste estágio de coordenação, o complexo encontra-se apto a receber um elétron doado pela NADPH-CYP450 redutase, promovendo a redução do Fe^{+3} em Fe^{+2}. O complexo reduzido (**C**, Figura 2.9) reage com oxigênio molecular formando o radical **D** (Figura 2.9), que é novamente reduzido para gerar o ânion Fe(III)-peróxido (**E**, Figura 2.9), que sofre protonação conduzindo à espécie Fe(III)-hidroperóxido (**F**, Figura 2.9). Este complexo de característica nucleofílica é rapidamente protonado, conduzindo à perda de uma molécula de água com consequente geração de espécie eletrofílica, altamente reativa, com o ferro em estado de oxidação +4 (**G**, Figura 2.9). Finalmente, esta espécie reage com o substrato (fármaco) promovendo a cisão homolítica da ligação carbono-hidrogênio (C-H), resultando na formação de um intermediário radicalar (R·), que sofre, posteriormente, a adição do grupo hidroxila (OH), regenerando a enzima em seu estado inicial de repouso (Figura 2.9).[18] Desta forma, uma maior ou menor reatividade de um substrato frente às reações oxidativas catalisadas pelas diferentes CYP depende do reconhecimento da proteína (CYP) pelo substrato, da energia necessária para dissociar a ligação C-H (Quadro 2.6) e consequente estabilização do intermediário radicalar formado.

As enzimas da superfamília de CYP microssomais são encontradas em altas concentrações no retículo endoplasmático de órgãos como fígado, rins, vias nasais, cérebro, pele e intestino. As seis isoenzimas identificadas como essenciais ao metabolismo de fármacos (Figura 2.4) catalisam uma série de reações oxidativas, características do metabolismo de fase 1, incluindo hidroxilações (p. ex., aromáticas, alílicas, benzílicas, alquílicas e α-heteroátomo); oxidação de heteroátomos; epoxidações e desalquilações. Tais reações ocorrem majoritariamente em nível hepático, com exceção da CYP3A4, que, em face de sua abundância no intestino, catalisa o metabolismo oxidativo hepático e intestinal de xenobióticos.

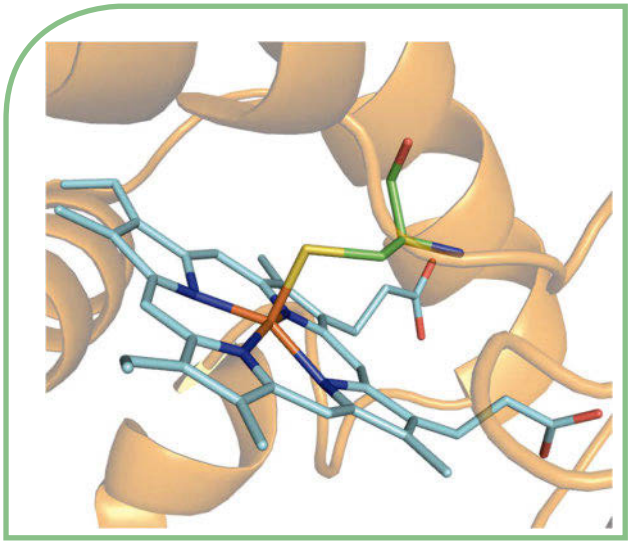


FIGURA **2.8** ▶ ESTRUTURA DO GRUPO HEME DO CYP450.

HIDROXILAÇÕES

As hidroxilações constituem um tipo clássico de reação metabólica oxidativa catalisada pelas CYPs. De acordo com a natureza do carbono oxidado, elas são classificadas em: aromática; benzílica; alílica; α-heteroátomo e alifática (Quadro 2.7).

HIDROXILAÇÃO AROMÁTICA

A hidroxilação aromática constitui uma das transformações metabólicas mais comuns de fase 1, haja vista a presença de no mínimo um anel aromático na estrutura dos fármacos disponíveis na terapêutica. O mecanismo de hidroxilação aromática, ilustrado na Figura 2.10, inicia-se pela formação de complexo-π entre a nuvem eletrônica do anel aromático e o CYP450, em sua forma reativa (G, Figura 2.9), ocorrendo a transferência de um elétron e a formação de complexo-σ (etapa A') ou complexo-σ radicalar (etapa A) (Figura 2.10). Ambos os complexos originam o intermediário óxido de areno (etapas C e C') e posterior

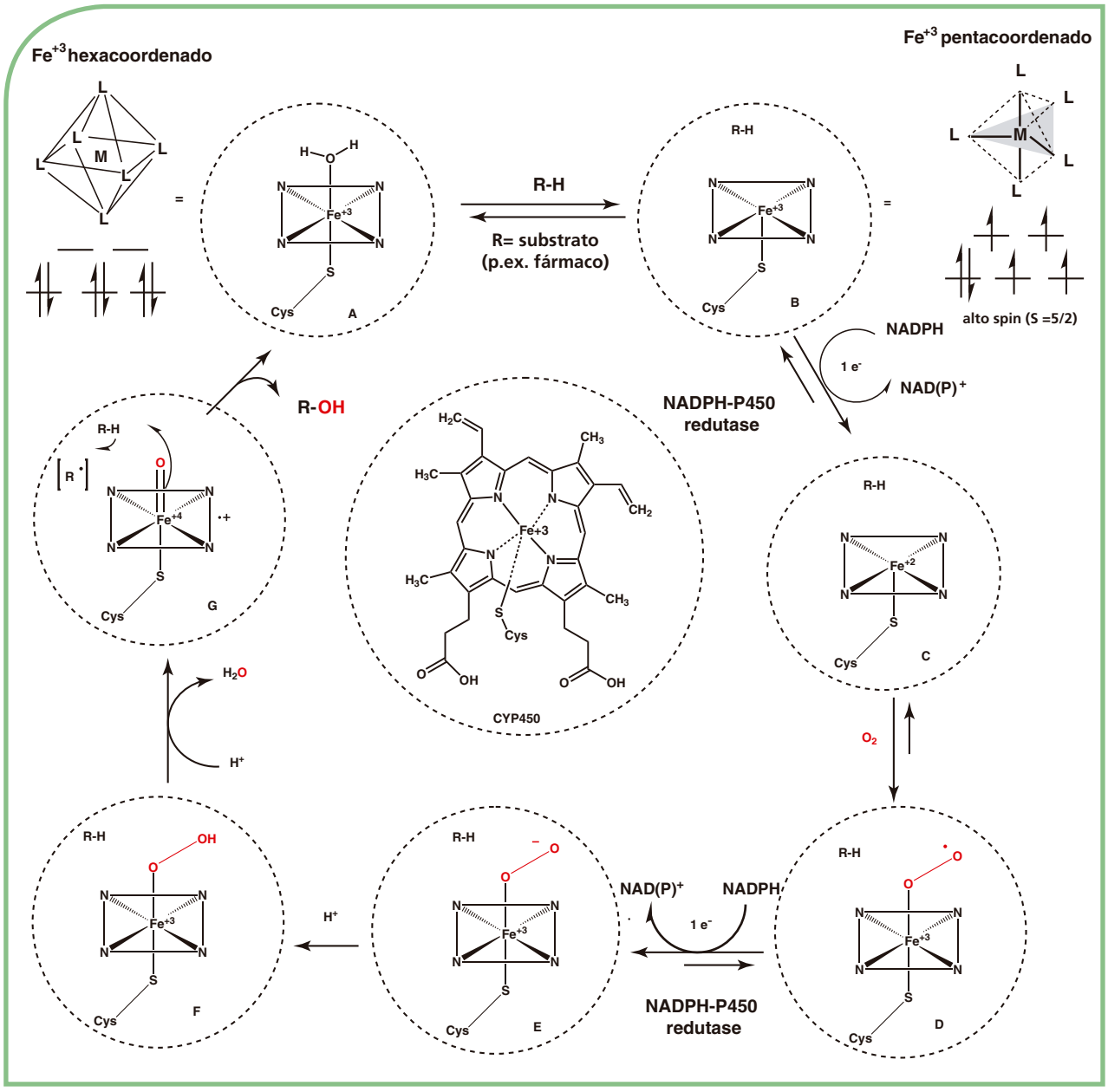


FIGURA **2.9** ▶ PROPOSIÇÃO DO MECANISMO DE MONOXIGENAÇÃO CATALISADA PELAS ENZIMAS DA SUPERFAMÍLIA CYP450.

formação do fenol correspondente. Mecanismo alternativo (etapa D) pressupõe a migração 1,2 de hidreto (*NIH shift*) e rearranjo para formação do fenol (etapa E).[19]

A regiosseletividade do processo de hidroxilação depende da natureza do(s) substituinte(s) ligado(s) ao anel aromático e da interação substrato-enzima (i.e. fármaco-CYP). Varfarina (2.9), fenitoína (2.23), buspirona (2.26) e anfetamina (2.28) são exemplos de fármacos substratos de hidroxilações aromáticas (Figura 2.11).

A previsão da regiosseletividade do processo de hidroxilação aromática deve considerar fatores eletrônicos, decorrentes da característica do anel a ser hidroxilado (substrato), e fatores estéricos – provenientes da interação enzima-substrato. A posição do anel mais suscetível à hidroxilação aromática pode ser antecipada com base na estrutura do substrato, determinando-se, por exemplo, a estabilidade relativa do radical formado nas diferentes posições do anel aromático. A oxidação da *S,R*-varfarina (2.9) ilustra bem esta abordagem com

QUADRO **2.6** ▶ ENERGIA DE DISSOCIAÇÃO DE LIGAÇÕES C-H SELECIONADAS

LIGAÇÃO C-H	TIPO DE LIGAÇÃO	ENERGIA DE DISSOCIAÇÃO EM KJ/MOL
H-C_6H_5	fenila	464
H-CH_3	metano	438
H-CH_2CH_3	alquila primário	420
H-$CH_2CH_2CH_3$	alquila primário	417
H-$CH_2C(CH_3)_3$	alquila primário	418
H-$CH(CH_3)_2$	alquila secundário	401
H-$C(CH_3)_3$	alquila terciário	390
H-CH_2Ph	benzílica primária	368
H-$CH(CH_3)$Ph	benzílica secundária	357
H-$CH(CH_3)_2$Ph	benzílica terciária	353
H-$CH_2CH{=}CH_2$	alílica primária	361
H-$CH(CH_3)CH{=}CH_2$	alílica secundária	345

QUADRO **2.7** ▶ PROCESSOS MICROSSOMAIS DE FASE 1 CATALISADOS POR CYP

OXIDAÇÕES			
Carbono			
	Hidroxilação aromática	ArH	ArOH
	Hidroxilação benzílica	Ar-CH_3	Ar-CH_2OH ou Ar-CO_2H
	Hidroxilação alílica	R-CH=CH-CH_3	R-CH=CH-CH_2OH
	Hidroxilação alifática	$CH_3(CH_2)_nCH_3$	$CH_3(CH_2)_n$OHCH$_3$
	Epoxidação	R-CH=CH-R	R-CH-(O)-CH-R
	Hidroxilação α-heteroátomo	R-X-CH_2CH_3	R-X-CHOHCH$_3$
Nitrogênio			
	Aminas primárias	RNH_2	RNHOH ou RN=O
	Aminas secundárias	R_1R_2NH	R_1R_2NOH
	Aminas terciárias	$R_1R_2R_3N$	$R_1R_2R_3N^+$-O^-
	Amidas 1ª e 2ª	RCONHR'	RCON(R')OH ou RCON(=O)R'
Enxofre			
	Sulfetos	RSR'	RSOR'
	Sulfóxidos	RSOR'	RSO_2R'
	Tióis	RSH	RSOH ou RS-SR ou RSO_2H ou RSO_3H
	Tiocetona ou Tioamida	R-C(=S)R' ou R-C(=S)NHR'	R-C(=O)R' ou R-C(=O)NHR'
Oxigênio			
	Álcool primário	R-CH_2OH	R-CO_2H
	Álcool secundário	RR_1-CH-OH	R-COR_1
X-desalquilação			
	N-desalquilação	R-NH-CH_2-R	R-NH_2 + R'CHO
	O-desalquilação	R-O-CH_2R	R-OH + R'CHO
	S-desalquilação	R-S-CH_2R	R-SH + R'CHO

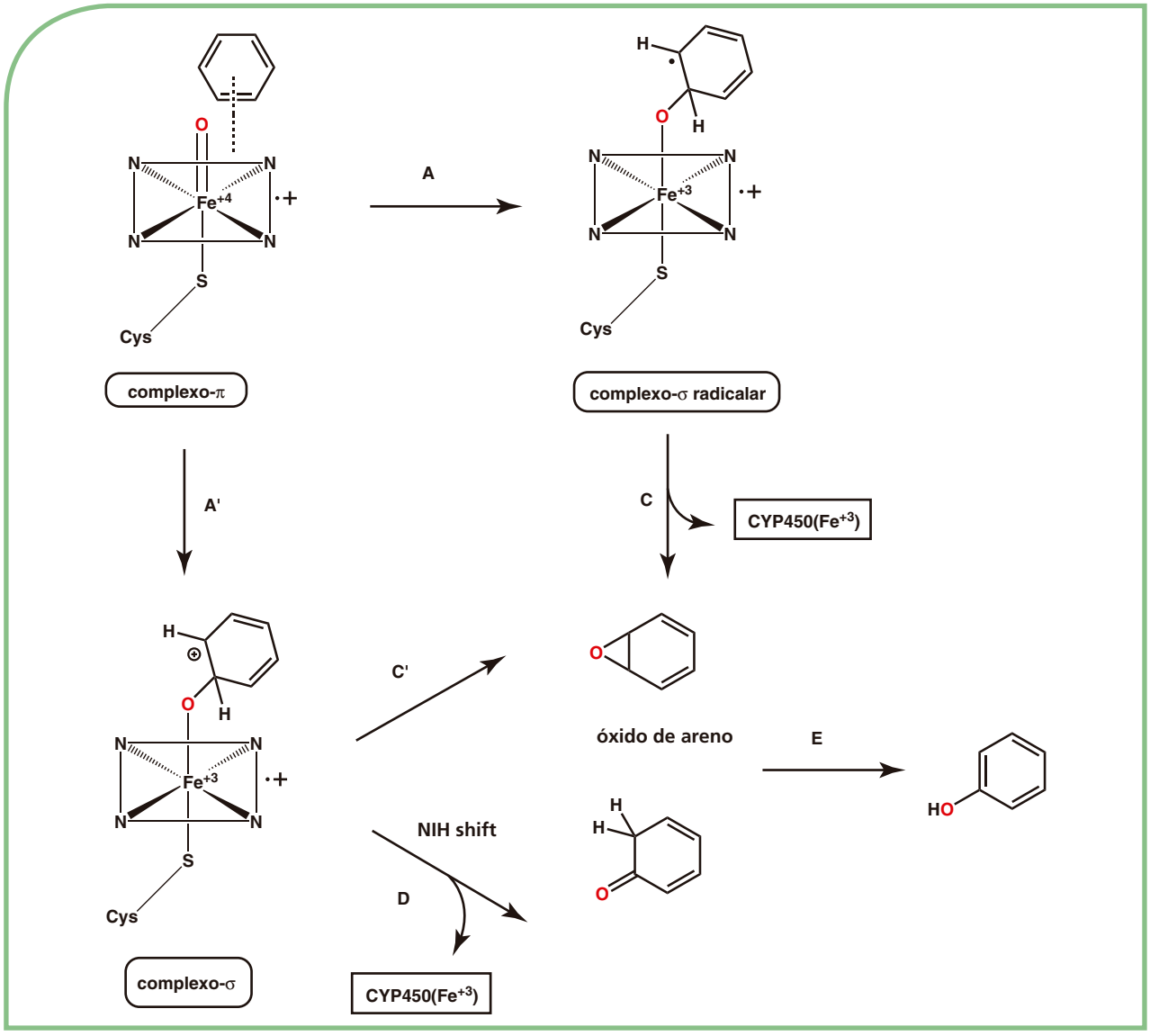


FIGURA **2.10** ▶ PROPOSTA DE MECANISMO DE HIDROXILAÇÃO AROMÁTICA CATALISADA PELAS ENZIMAS DA SUPERFAMÍLIA CYP450.

a maior estabilidade comparativa do radical formado na posição 6 do anel cromeno, permitindo prever a formação preferencial do metabólito-6-hidroxi-varfarina (2.22) (Figura 2.12).

O metabolismo oxidativo do diclofenaco (2.30) frente a diferentes CYP recombinantes de humanos é um exemplo clássico de como a regiosseletividade do processo de hidroxilação aromática pode depender preferencialmente da interação enzima-substrato. Do ponto de vista eletrônico, a hidroxilação da posição C5 é preferencial a C4', permitindo prever a formação do metabólito 5-hidroxi-diclofenaco (2.31) – formado pela ação catalítica do CYP3A4 e de outras isoenzimas recombinantes, à exceção da CYP2C9. Sob catálise da CYP2C9, o metabólito formado é o 4'-hidroxi-diclofenaco (2.32). Foi demonstrado que a oxidação da posição C4' depende da interação realizada entre o carboxilato e os resíduos básicos do sítio ativo enzimático, orientando o anel fenila diclorado para o grupo heme. A redução do ácido carboxílico gera o derivado 2.33, que perde a interação com os resíduos de aminoácidos básicos e, portanto, ao contrário do diclofenaco, é oxidado pela CYP2C9 na posição eletronicamente mais favorável (C5), gerando o metabólito 2.34 (Figura 2.13).[20]

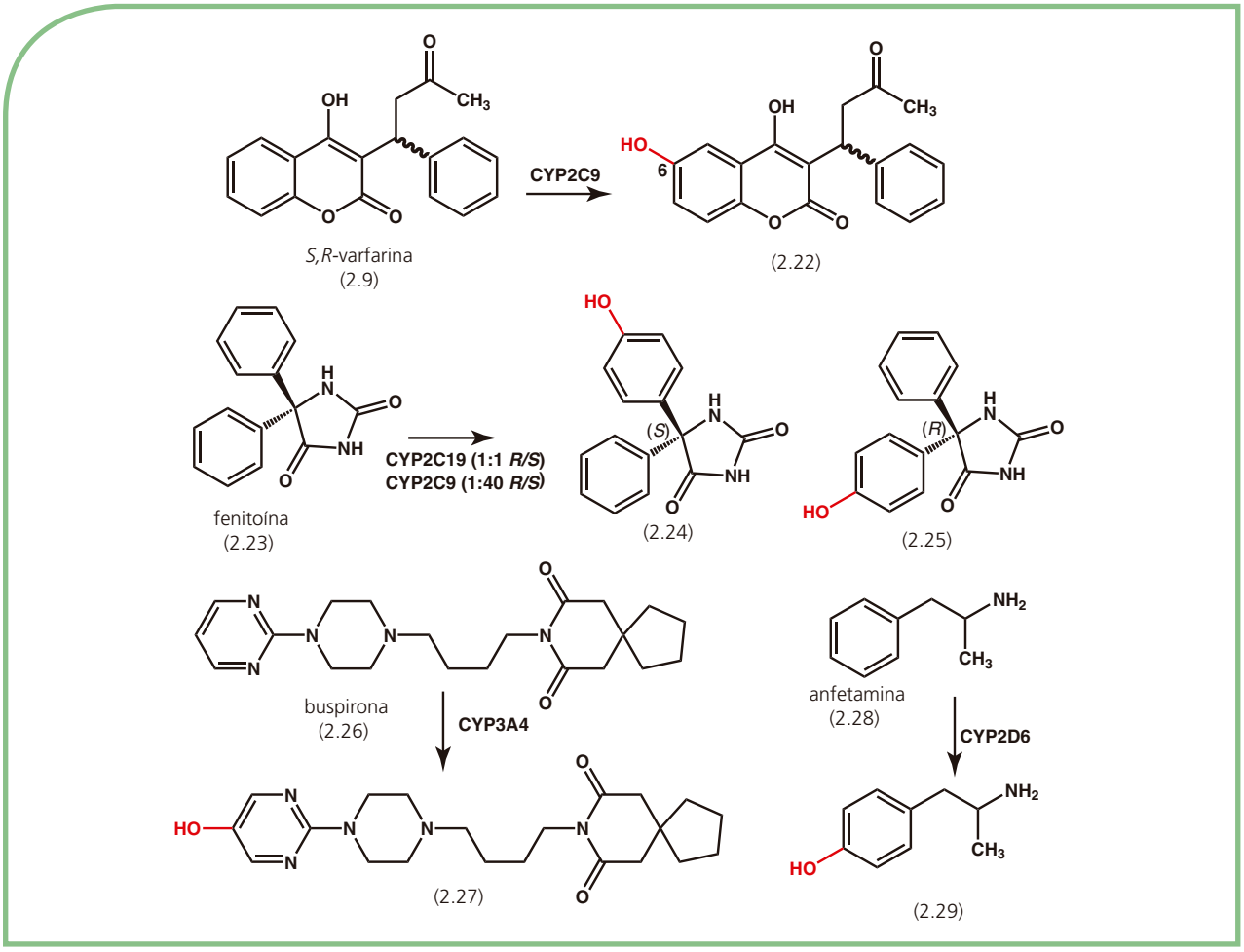


FIGURA **2.11** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS METABOLIZADOS POR HIDROXILAÇÃO AROMÁTICA: VARFARINA (2.9); FENITOÍNA (2.23); BUSPIRONA (2.26) E ANFETAMINA (2.28).

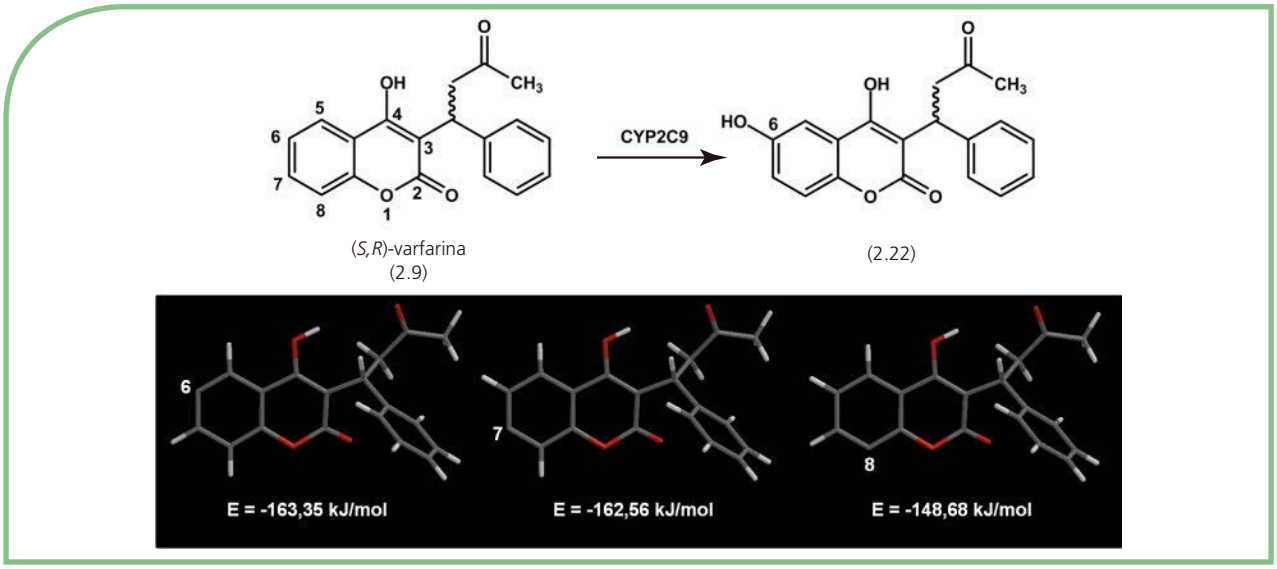


FIGURA **2.12** ▶ VARFARINA (2.9) E SEU METABÓLITO 6-HIDROXIVARFARINA (2.22) E A ENERGIA COMPARATIVA DOS RADICAIS FORMADOS NAS POSIÇÕES C6, C7 E C8 DO ANEL CROMENO.

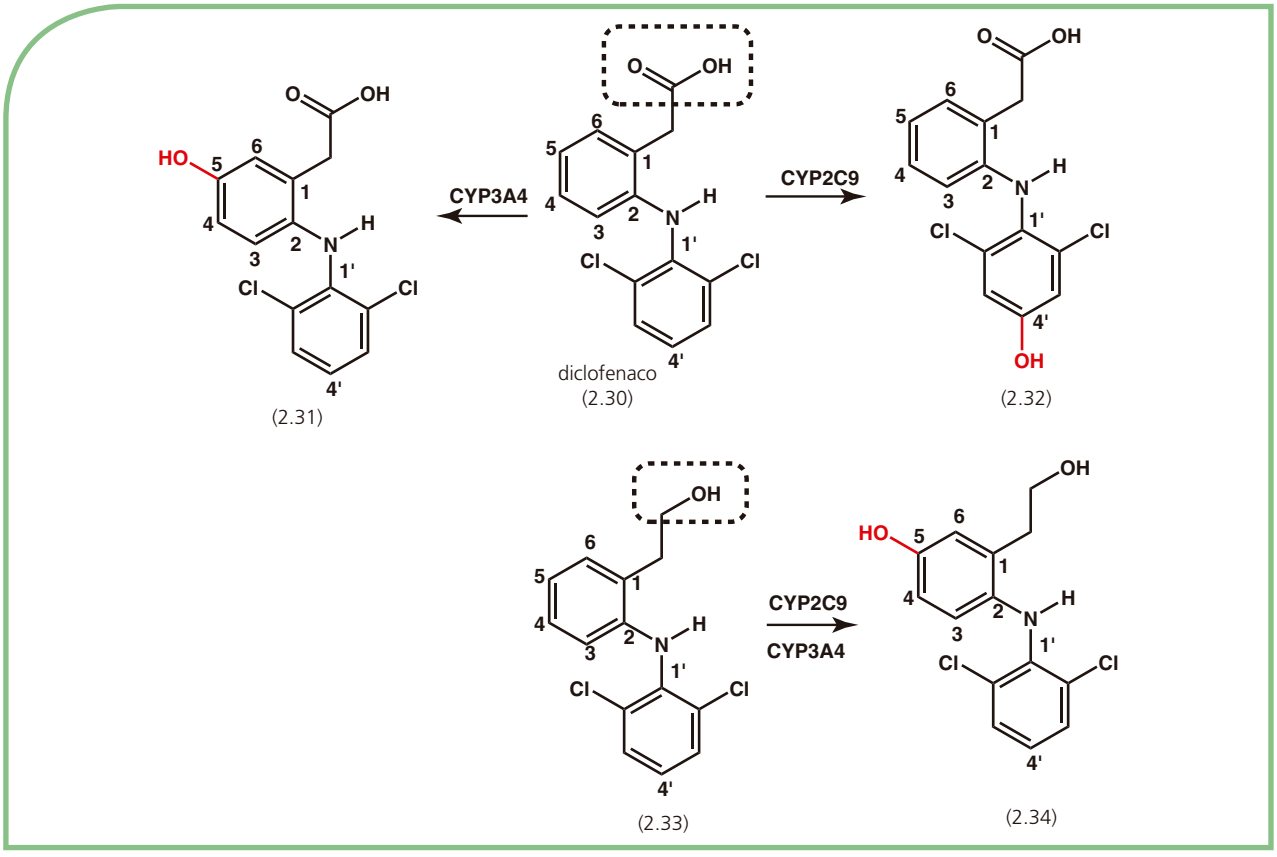


FIGURA **2.13** ▶ DICLOFENACO (2.30) E SEUS METABÓLITOS (2.21 E 2.22) E O PAPEL DA SUBUNIDADE ÁCIDO-CARBOXÍLICO NA REGIOSSELETIVIDADE DA HIDROXILAÇÃO, CATALISADA PELA CYP2C9 E EVIDENCIADA ATRAVÉS DO METABOLISMO DO ANÁLOGO 2.23.

HIDROXILAÇÃO BENZÍLICA

A presença de metila(s) ou carbono(s) benzílico(s) na estrutura de fármacos frequentemente resulta em labilidade metabólica, por meio de reação oxidativa conhecida por hidroxilação benzílica. A hidroxilação benzílica é comandada por efeitos eletrônicos de estabilização do radical benzílico formado durante o processo de oxidação com a espécie oxidante eletrofílica (G) ilustrada na Figura 2.9. Embora o processo oxidativo conduza inicialmente ao álcool benzílico (2.35, Figura 2.14), raramente este metabólito é isolado, haja vista sua rápida metabolização ao ácido carboxílico correspondente, por ação das enzimas CYPs ou álcool desidrogenase (ADH). Celecoxibe (2.1), zolpidem (2.37), tolazamida (2.40), indacaterol (2.42) e losartana (2.44) são exemplos de fármacos substratos de hidroxilação benzílica catalisada por diferentes isoenzimas do CYP450 (Figura 2.14).

HIDROXILAÇÃO ALÍLICA

Semelhante às posições benzílicas, a presença de carbonos alílicos confere à estrutura do substrato susceptibilidade oxidativa. A cisão homolítica da ligação C-H de uma subunidade alílica, decorrente da ação oxidativa do CYP450, resulta na formação de radical estabilizado, viabilizando sua hidroxilação. Quinina (2.46) e naloxona (2.48) são exemplos de fármacos substratos de hidroxilação alílica CYP catalisada (Figura 2.15).

HIDROXILAÇÃO ALIFÁTICA

A hidroxilação alifática, embora eletronicamente menos favorável que as hidroxilações benzílica e alílica, é comum em substratos contendo subunidades isopropila (2.50 e

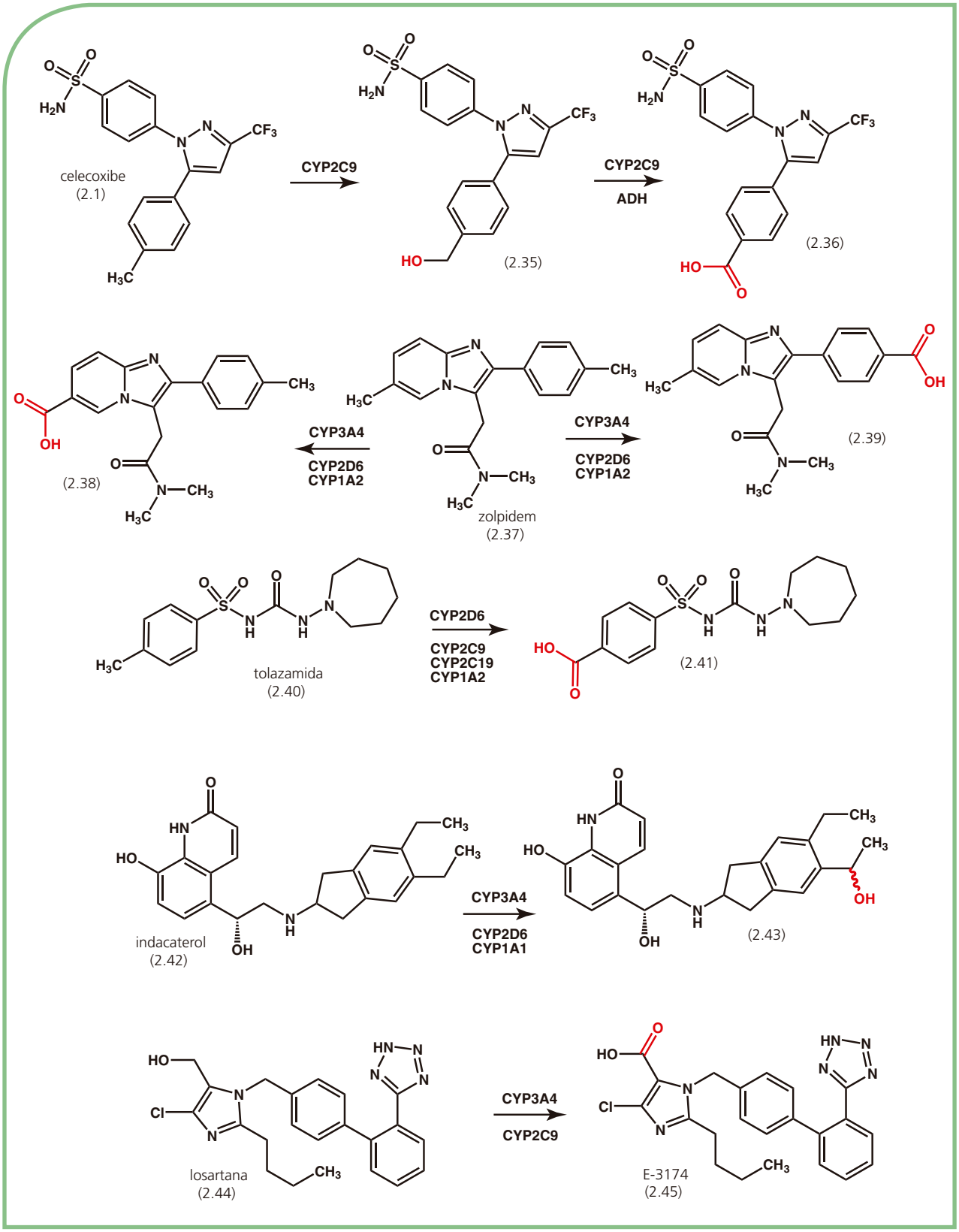


FIGURA **2.14** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS METABOLIZADOS POR HIDROXILAÇÃO BENZÍLICA: CELECOXIBE (2.1); ZOLPIDEM (2.37); TOLAZAMIDA (2.40); INDACATEROL (2.42) E LOSARTANA (2.44).

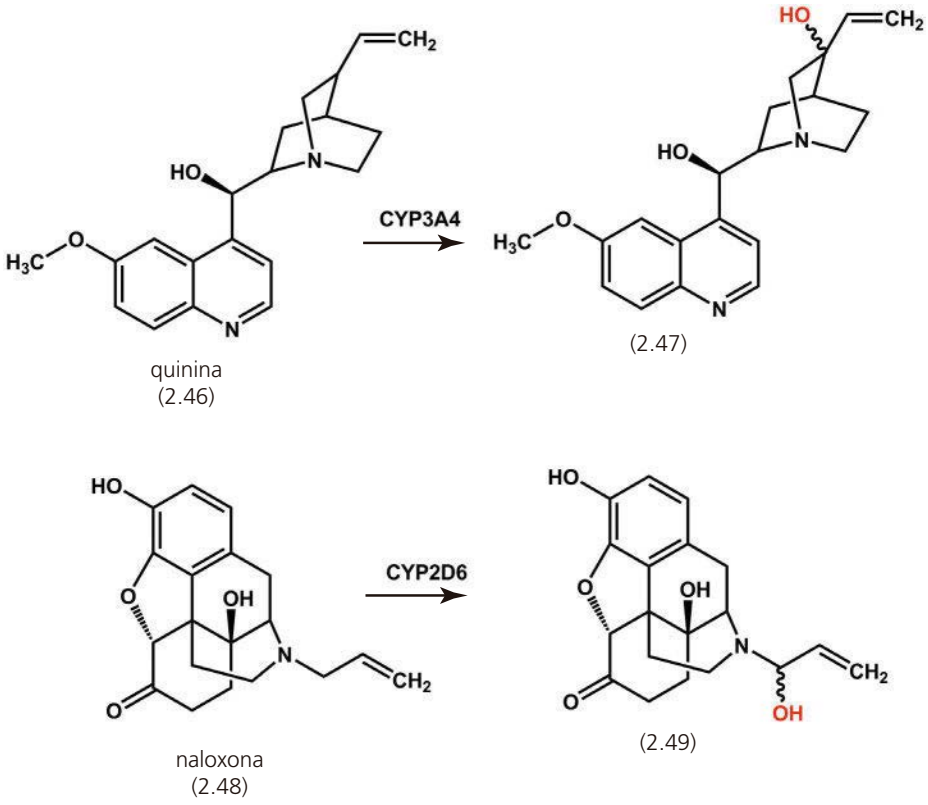


FIGURA **2.15** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS METABOLIZADOS POR HIDROXILAÇÃO ALÍLICA: QUININA (2.46) E NALOXONA (2.48).

2.53) e *tert*-butila (2.19). A energia necessária para a dissociação homolítica da ligação C-H e a estabilidade do radical resultante permitem prever a maior probabilidade de oxidação para carbonos terciários > secundários > primários. Ibuprofeno (2.50), nateglinida (2.53), glipizida (2.55) e terfenadina (2.19) são exemplos de fármacos metabolizados por hidroxilação alifática (Figura 2.16).

HIDROXIDAÇÃO α-HETEROÁTOMO

Carbonos alfa a heteroátomos (N, O, S) são substratos de oxidação catalisada por CYPs, em processo conhecido como hidroxilação α-heteroátomo. A biotransformação da primidona (2.58) no metabólito 2.59, o qual é posteriormente oxidado por ação de álcool-desidrogenases (ADH) ao fenobarbital (2.23), ilustra esse processo metabólico (Figura 2.17). A hidroxilação α-heteroátomo constitui etapa metabólica comum no metabolismo dos benzodiazepínicos, a exemplo do diazepam (2.11), e no mecanismo de bioativação da ifosfamida (2.61) (Figura 2.17).[21]

EPOXIDAÇÃO

Em mecanismo similar ao da oxidação de anéis aromáticos, as reações de epoxidação envolvem inicialmente a formação de complexo-π entre os elétrons da dupla ligação e a espécie oxidante eletrofílica do ciclo catalítico do CYP450 (G, Figura 2.18). Posterior formação do complexo-σ radicalar é observado com consequente rearranjo para formação do epóxido e regeneração do grupo heme com estado de oxidação Fe+3 (Figura 2.18).[17] Carbamazepina (2.63), ciproheptadina (2.65) e vigabatrina (2.67) são exemplos de fármacos substratos de epoxidação catalisada por CYP (Figura 2.19).

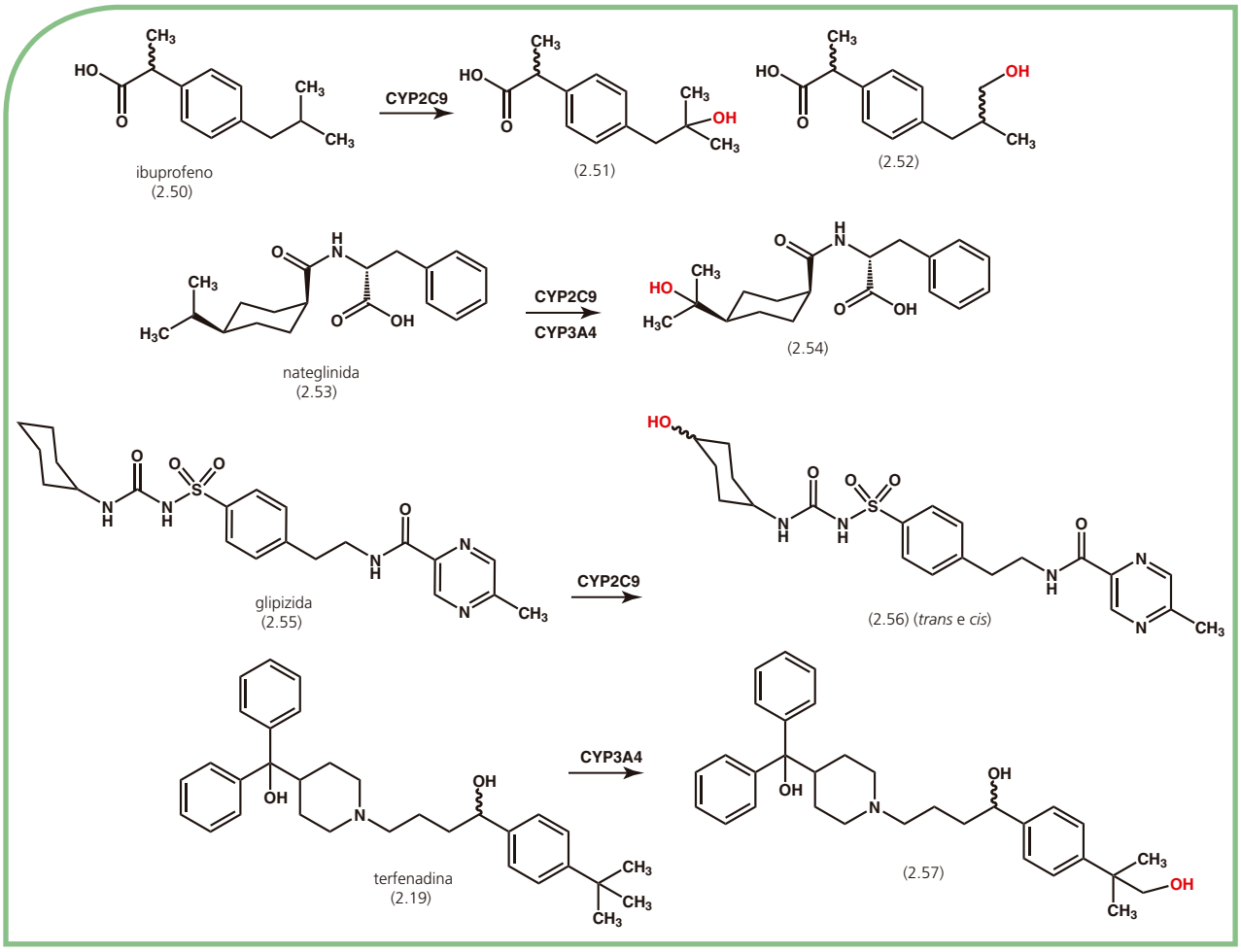


FIGURA **2.16** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS METABOLIZADOS POR HIDROXILAÇÃO ALIFÁTICA: IBUPROFENO (2.50); NATEGLINIDA (2.53); GLIPIZIDA (2.55) E TERFENADINA (2.19).

X-DESALQUILAÇÃO (X = N, O, S)

As hidroxilações de carbonos α-heteroátomos (N, O, S), catalisadas por diferentes isoenzimas CYP450, resultam na obtenção de aminoacetais (RNH-C-OR'), tioacetais (RS-C-OR') e acetais (RO-C-OR'), que, através de rearranjo intramolecular, culminam na perda do grupamento alquila ligado ao heteroátomo, em processo conhecido por desalquilação (Figura 2.20). Éteres, aminas secundárias ou terciárias e tioéteres são fragmentos moleculares suscetíveis às reações metabólicas de desalquilação. Entre os exemplos de fármacos metabolizados por *N*-desalquilação encontram-se a sertralina (2.69) e a domperidona (2.71). A paroxetina (2.73) e a venlafaxina (2.75) ilustram exemplos de substratos de *O*-desalquilação, e a tioridazina (2.77), de *S*-desalquilação (Figura 2.21).

OXIDAÇÃO DE HETEROÁTOMO (N, S)

A oxidação de heteroátomos (N, S) é uma transformação metabólica, frequentemente reversível (Figura 2.22), comum em substratos contendo aminas terciárias, alifáticas ou aromáticas, resultando na obtenção de metabólitos *N*-óxidos (R_3N^+-O^-). A *N*-oxidação de aminas primárias, por sua vez, resulta na formação preferencial de metabólitos hidroxilamina (R_1NH_2-OH) em detrimento de metabólitos nitrosos ($R_1N{=}O$), não sendo detectada *in vivo* a geração de metabólito nitro (R_1-NO_2). De forma análoga, as hidro-

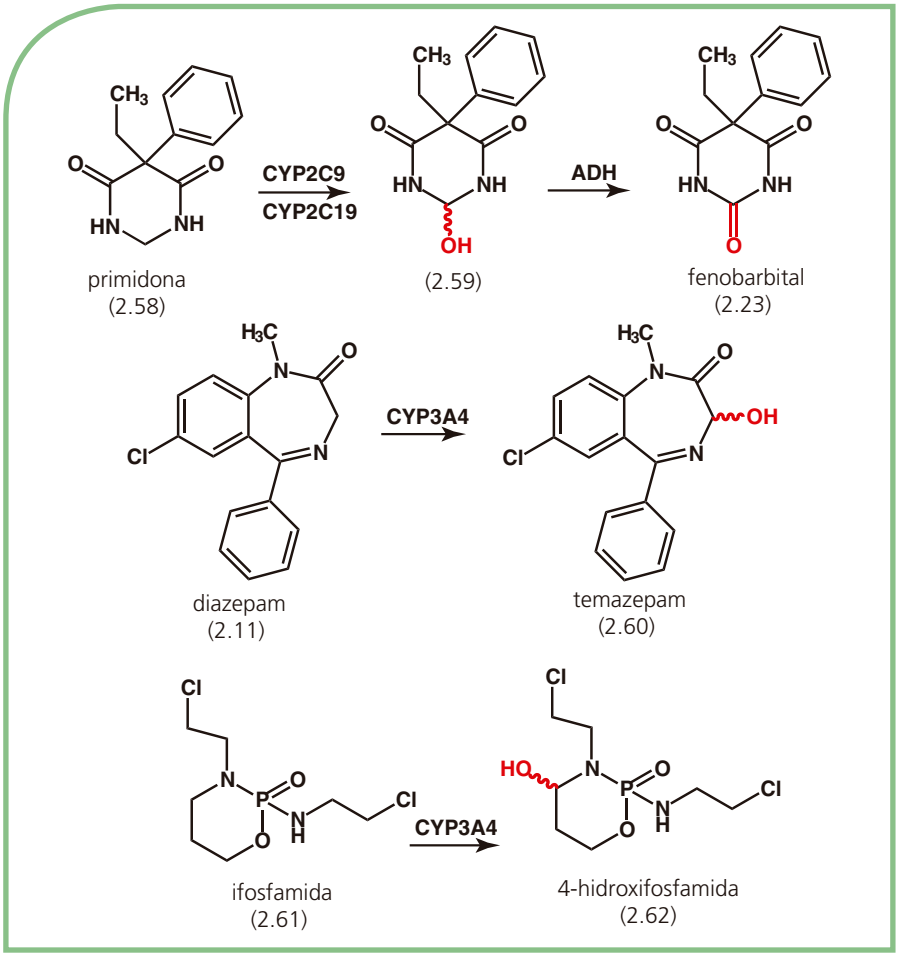


FIGURA **2.17** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS SUBSTRATOS DE HIDROXILAÇÃO α-HETEROÁTOMO: PRIMIDONA (2.58); DIAZEPAM (2.11) E IFOSFAMIDA (2.61).

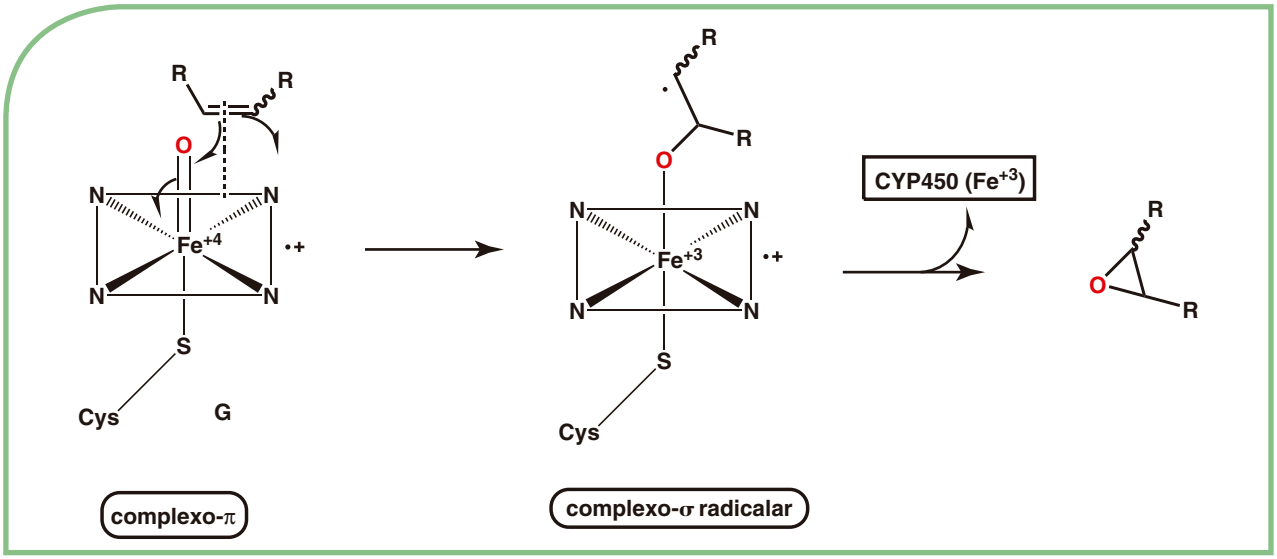


FIGURA **2.18** ▶ PROPOSTA DE MECANISMO DE EPOXIDAÇÃO CATALISADA POR CYP.

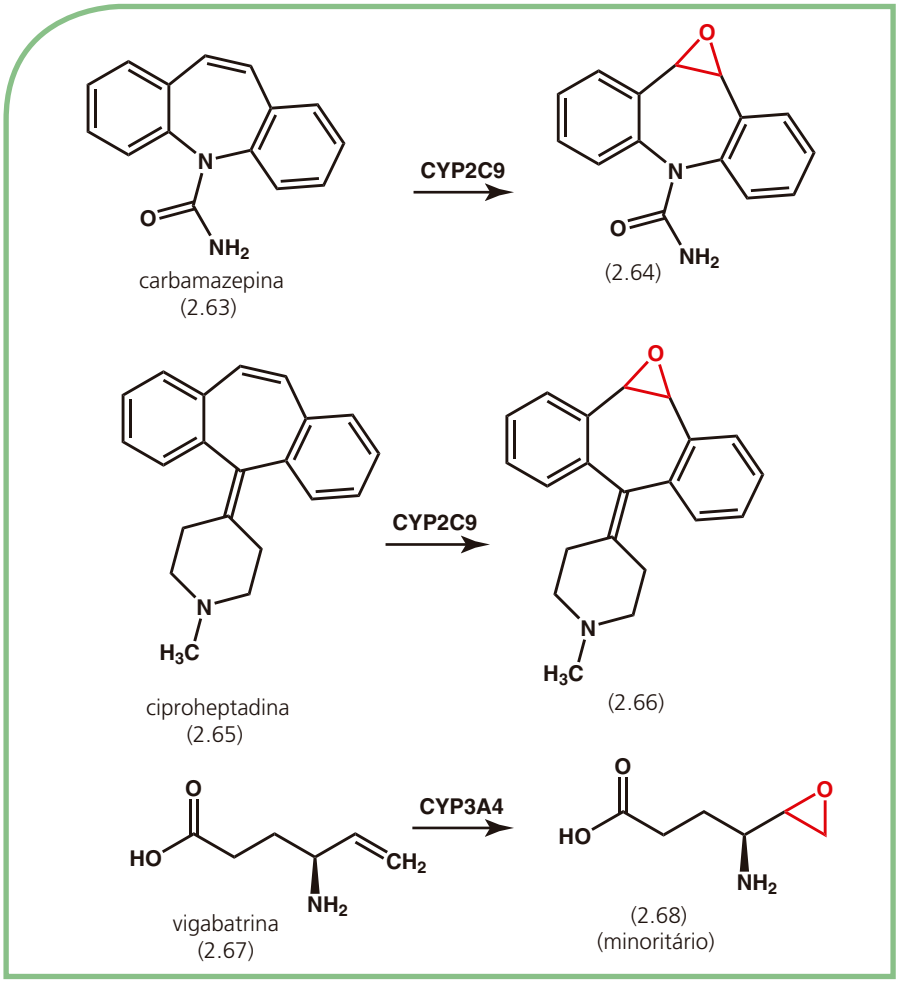


FIGURA **2.19** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS SUBSTRATOS DE EPOXIDAÇÃO: CARBAMAZEPINA (2.63); CIPROHEPTADINA (2.65) E VIGABATRINA (2.67).

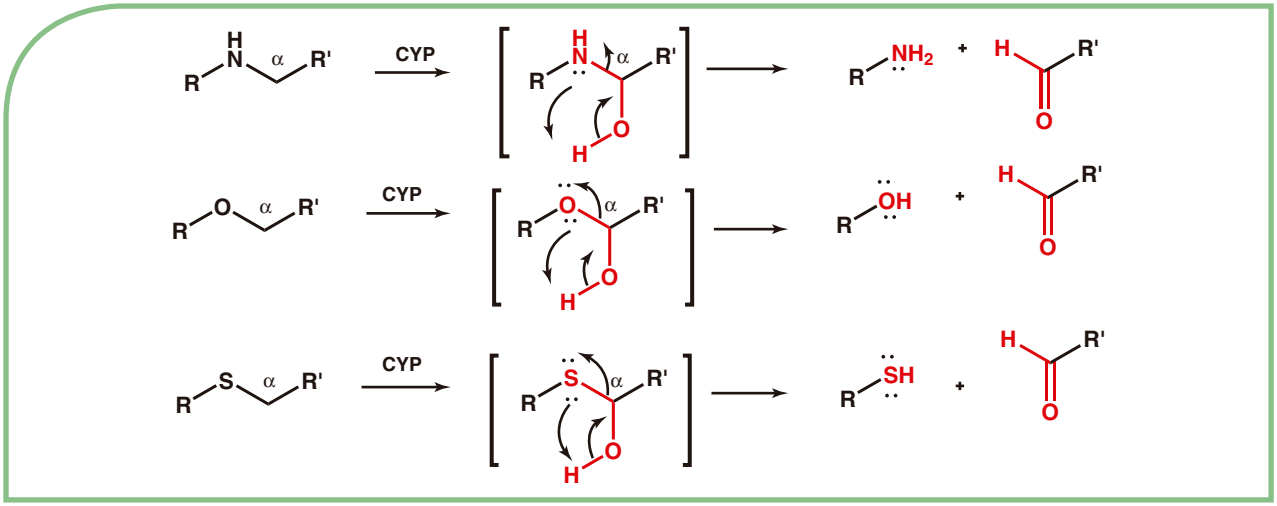


FIGURA **2.20** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MECANISMO DE X-DESALQUILAÇÃO (X = N, O, S) CATALISADO POR CYP.

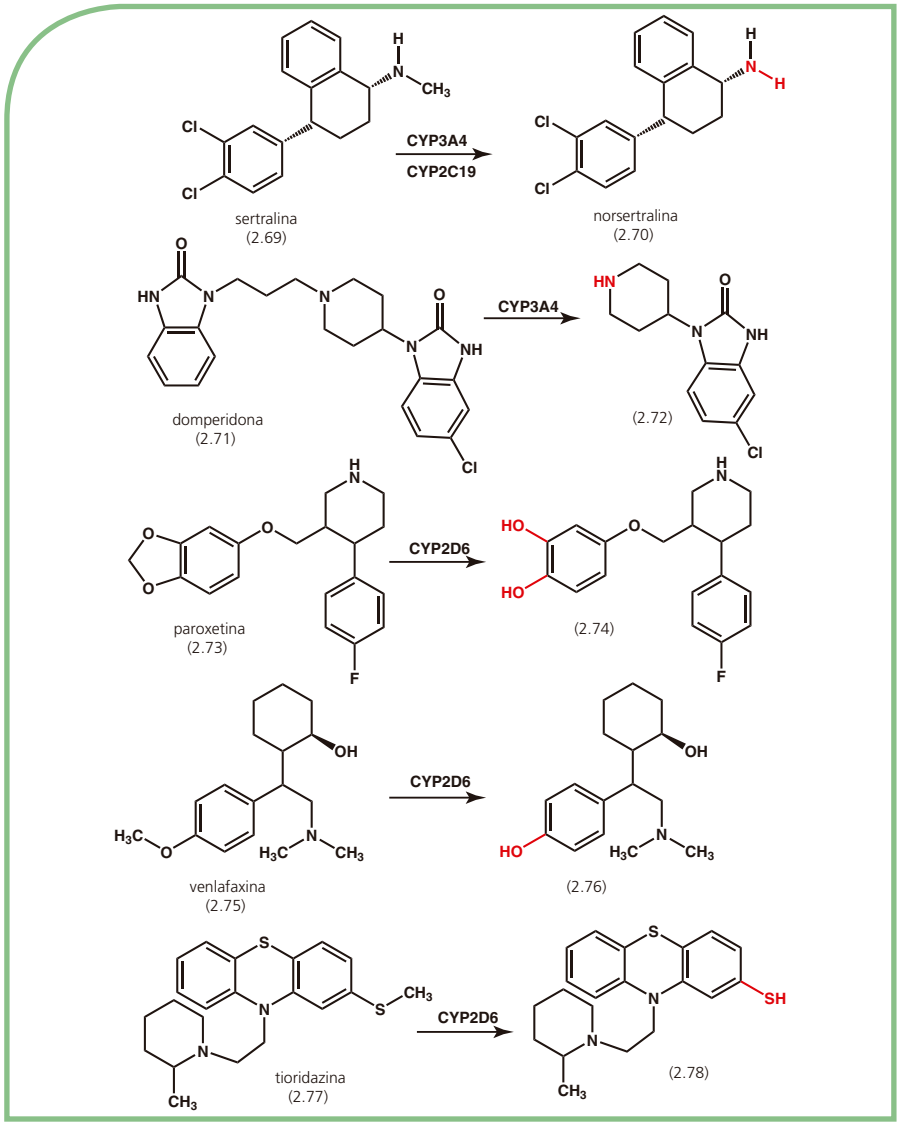


FIGURA **2.21** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS SUBSTRATOS DE X-DESALQUILAÇÃO: SERTRALINA (2.69); DOMPERIDONA (2.71); PAROXETINA (2.73); VENLAFAXINA (2.75) E TIORIDAZINA (2.77)

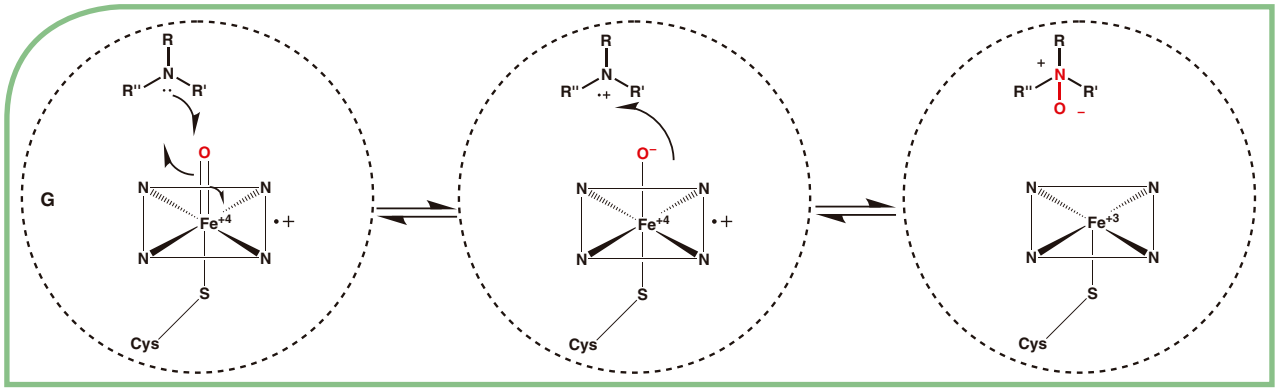


FIGURA **2.22** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MECANISMO PROPOSTA PARA *N*-OXIDAÇÃO CATALISADA POR CYP.

xilaminas são encontradas como metabólitos de *N*-oxidação de aminas secundárias e amidas (primária e secundária) (Quadro 2.7). As amidas terciárias são frequentemente resistentes a processos de *N*-oxidação.[22] Os fármacos voriconazol (2.79), zolmitriptano (2.81), sulfametoxazol (2.83) e fluoxetina (2.14) são exemplos de substratos de reações metabólicas de *N*-oxidação (Figura 2.23).

Entre as demais possibilidades de oxidação de heteroátomos, a *S*-oxidação tem papel central. Este processo inclui a oxidação de tióis (RSH), tioéteres (R-S-R'), sulfóxidos (R-S(O)R') e derivados tiocarbonilados (p. ex., $RC{=}SNH_2$) (Quadro 2.7), através de catálise de dois complexos enzimáticos principais, CYP450 e FMO (flavina-monoxigenases). Tioridazina (2.77), lansoprazola (2.89) e etionamida (2.91) são exemplos de fármacos substratos de *S*-oxidação (Figura 2.24).

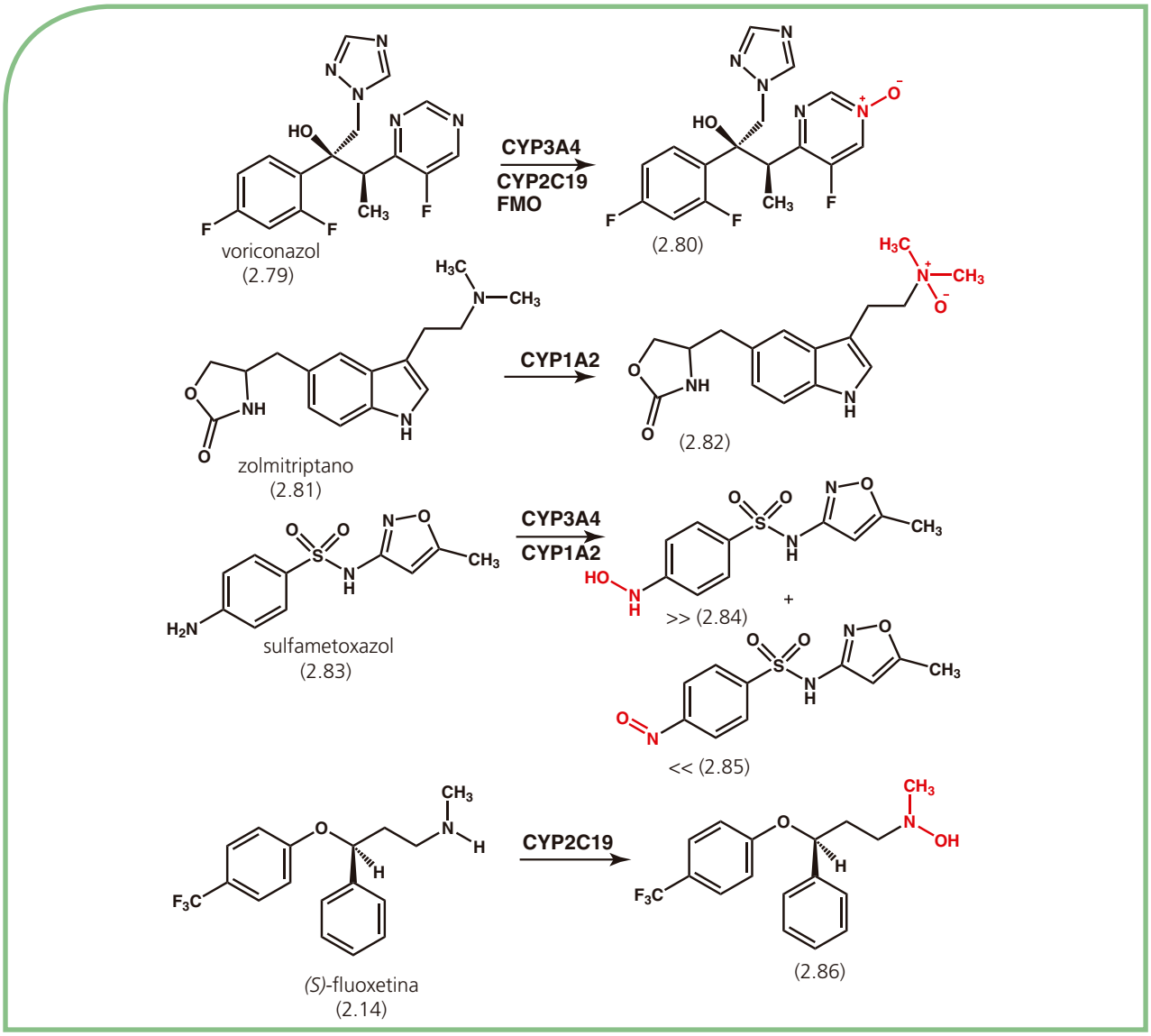


FIGURA **2.23** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS SUBSTRATOS DE *N*-OXIDAÇÃO: VORICONAZOL (2.79); ZOLMITRIPTANO (2.81); SULFAMETOXAZOL (2.83) E FLUOXETINA (2.14).

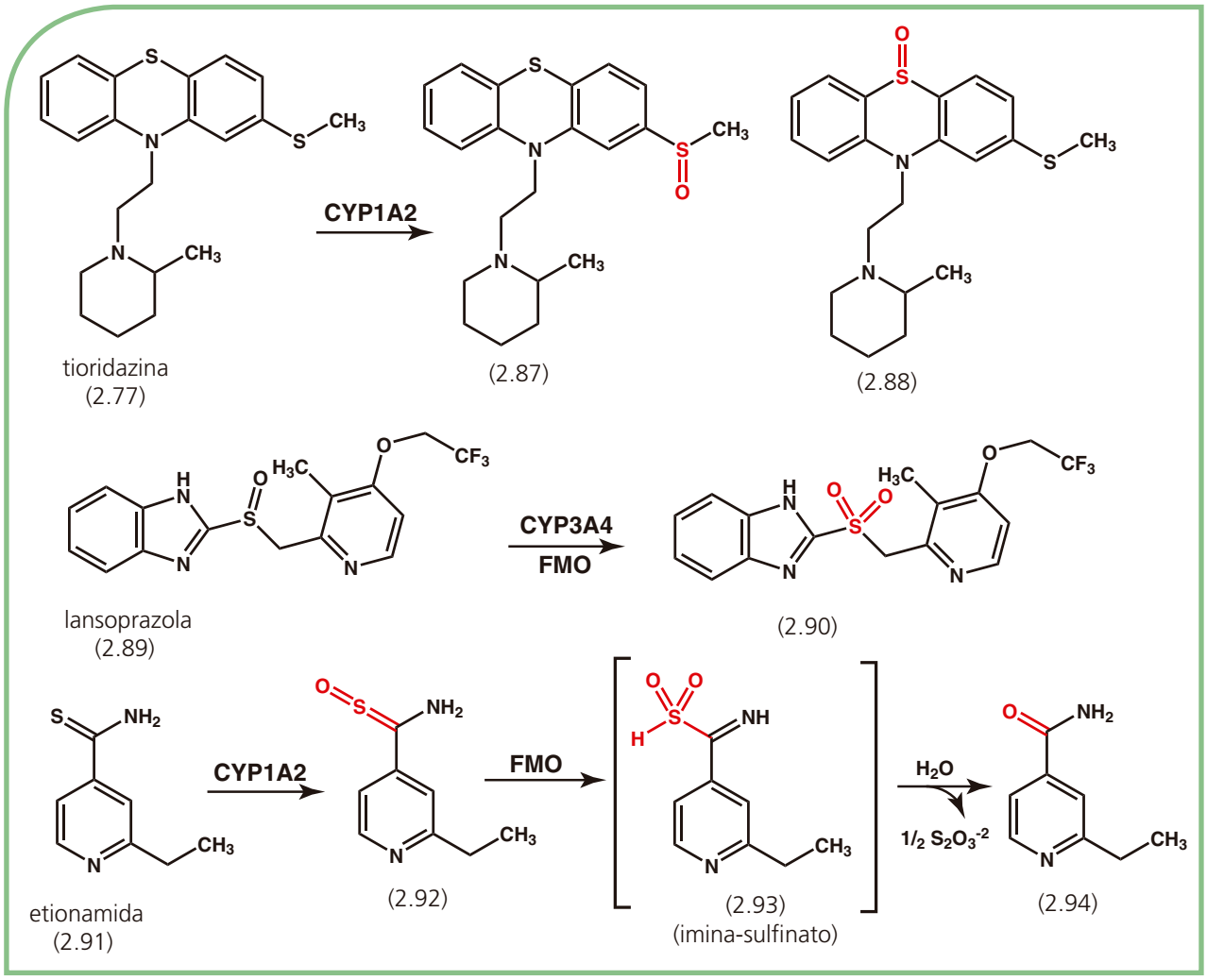


FIGURA **2.24** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS SUBSTRATOS DE *S*-OXIDAÇÃO: TIORIDAZINA (2.77); LANSOPRAZOLA (2.89) E ETIONAMIDA (2.91).

BIOTRANSFORMAÇÃO NÃO MICROSSOMAL

As biotransformações não microssomais constituem reações metabólicas de fase 1 catalisadas por oxidoredutases mitocondriais (p. ex., monoaminoxidases, MAO) ou citosólicas (p. ex., álcool desidrogenases, aldeído desidrogenases, xantinas oxidoredutases, aldocetoredutases, quinona redutases, prostaglandina redutase).[23]

Entre os processos oxidativos não microssomais de fase 1, as MAO possuem papel central no catabolismo das catecolaminas e de fármacos estruturalmente correlacionados a esses neurotransmissores. Trata-se de flavoenzimas mitocondriais classificadas em duas isoenzimas: MAO-A e MAO-B, as quais possuem diferenças na seletividade por substratos e inibidores.[24,25] Em processo conhecido por desaminação oxidativa, a MAO-A e/ou a MAO-B catalisam a oxidação de carbono-α de monoaminas primárias, secundárias e terciárias (R-CH_2NRR'), com consequente eliminação de amônia ou amina funcionalizada (Figura 2.25). Anfetamina (2.28), sertralina (2.69) e rizatriptano (2.99) são exemplos de fármacos metabolizados por MAO (Figura 2.26).

O metabolismo do alprostadil (2.101) é ilustrativo da ação catalítica de diferentes enzimas não microssomais, incluindo β-oxidase, álcool desidrogenase e prostaglandina redutase (Figura 2.27). Em linhas gerais, o metabolismo de ácidos graxos (2.101) e seus tioésteres de coenzima-A é catalisado por β-oxidases – enzimas capazes de promover a

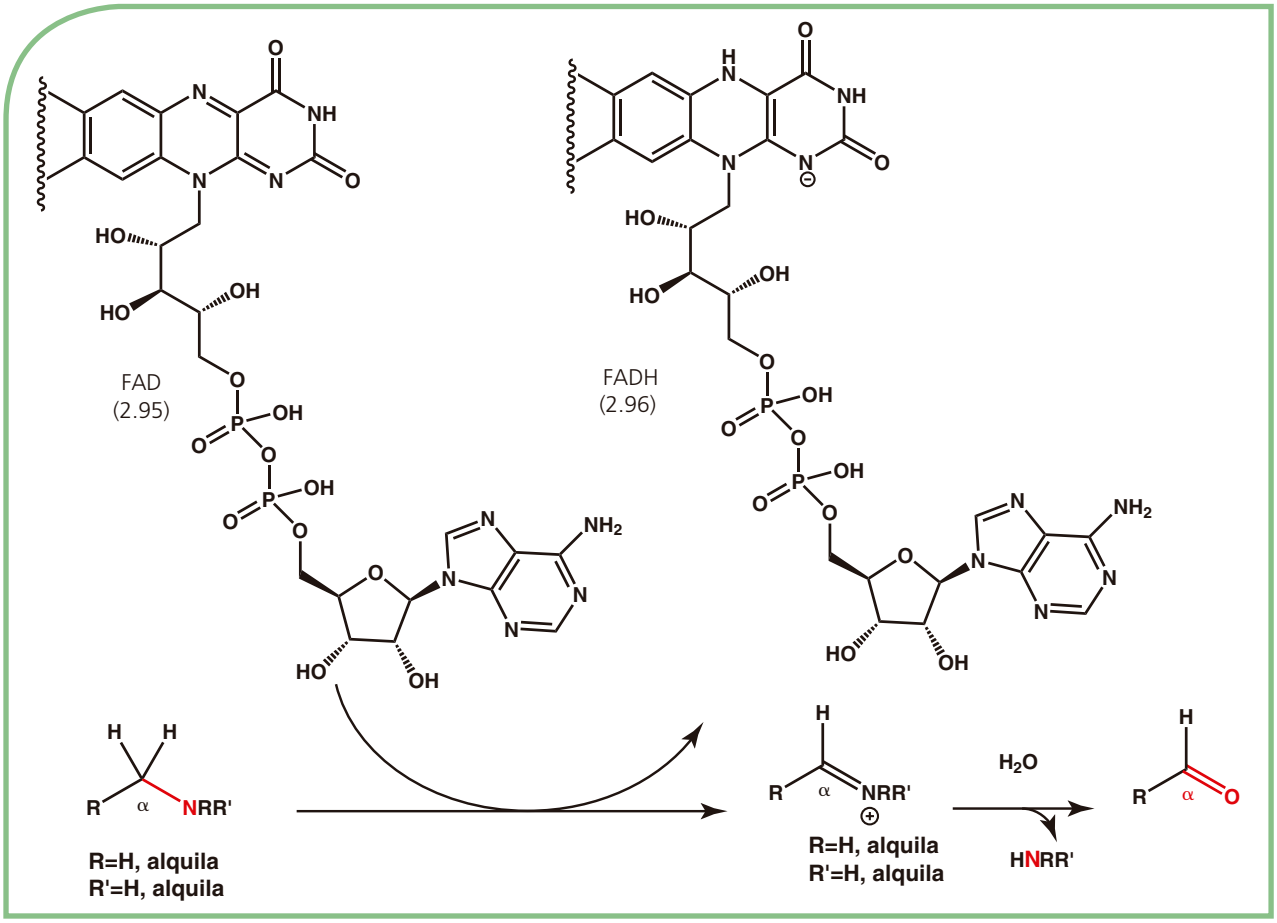


FIGURA **2.25** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MECANISMO PROPOSTA PARA DESAMINAÇÃO OXIDATIVA CATALISADA POR MAO.

cisão oxidativa das ligações C_{sp3}-C_{sp3} (carbono-β), produzindo bis-homólogos inferiores (2.104; Figura 2.27).[26]

Álcool desidrogenase (ADH) é uma metaloenzima citosólica, zinco-dependente, capaz de promover a oxidação de substratos contendo alcoóis primários ou secundários nos metabólitos aldeído ou cetonas correspondentes, via redução de NAD(+) a NADH. Por sua vez, a aldeído desidrogenase (ALDH) compreende uma superfamília de enzimas NAD-dependentes, que catalisam a oxidação de aldeídos alifáticos e aromáticos aos respectivos ácidos carboxílicos. Em humanos, duas principais isoenzimas são conhecidas: a ALDH1 (citosólica) e a ALDH2 (mitocondrial).[27] Com ampla distribuição tecidual, incluindo a presença no fígado, rins e trato gastrintestinal, os complexos enzimáticos (ADH e ALDH) trabalham conjuntamente, visando a conversão de metabólito aldeído, potencialmente tóxico, ao ácido carboxílico correspondente (Figura 2.28).

REDUÇÃO

As reações metabólicas de redução promovem modificação na estrutura do substrato por adição de hidrogênio em sistemas contendo duplas ligações (Quadro 2.8). Tais reações podem ocorrer em nível microssomal por ação do complexo enzimático NADPH-citocromo P450 redutase. São enzimas ligadas à membrana, contendo quantidades equimolares de flavina mononucleotídeo (FMN) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Frequentemente catalisam a redução de grupo nitro (R-NO_2) ao metabólito amina (R-NH_2), passando por metabólitos intermediários como a hidroxilamina (R-NHOH) e o

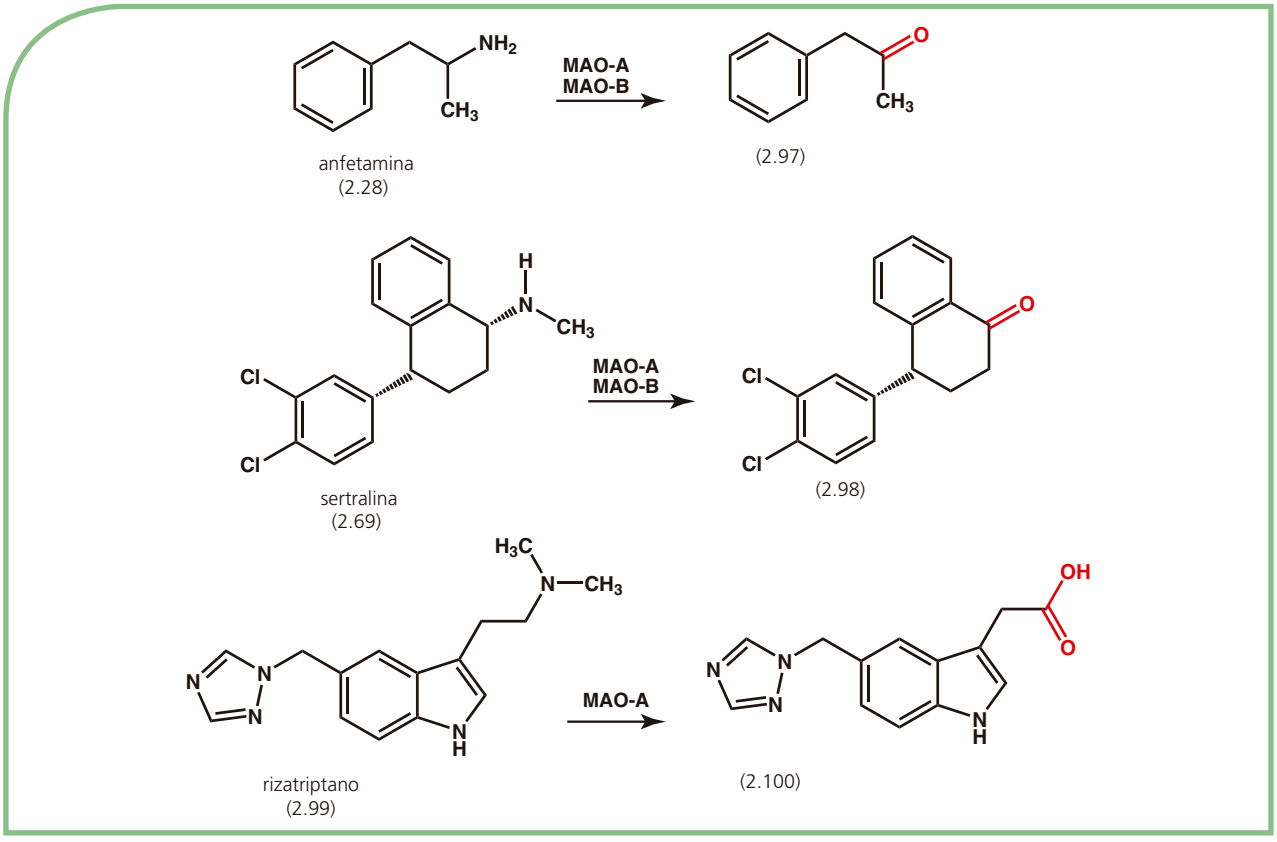


FIGURA **2.26** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS SUBSTRATOS DE DESAMINAÇÃO OXIDATIVA CATALISADA POR MAO: ANFETAMINA (2.28); SERTRALINA (2.69) E RIZATRIPTANO (2.99).

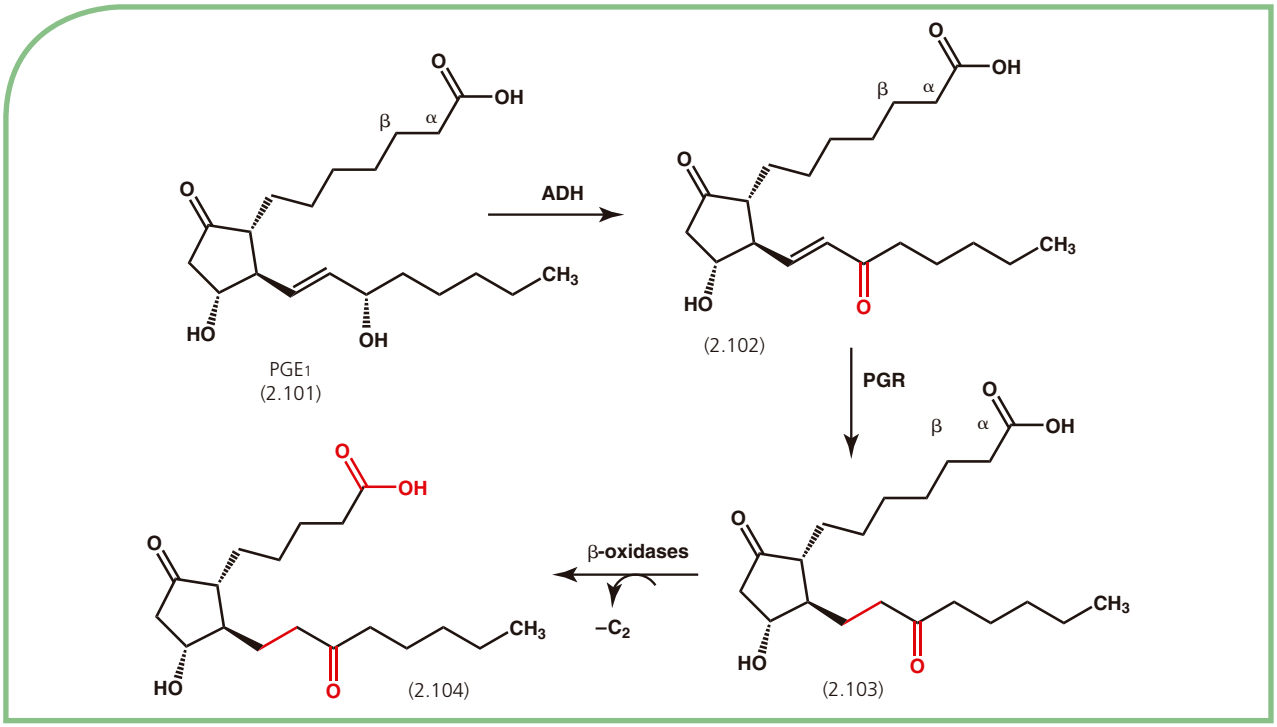


FIGURA **2.27** ▶ METABOLISMO NÃO MICROSSOMAL DO ALPROSTADIL (PGE_1; 2.101).

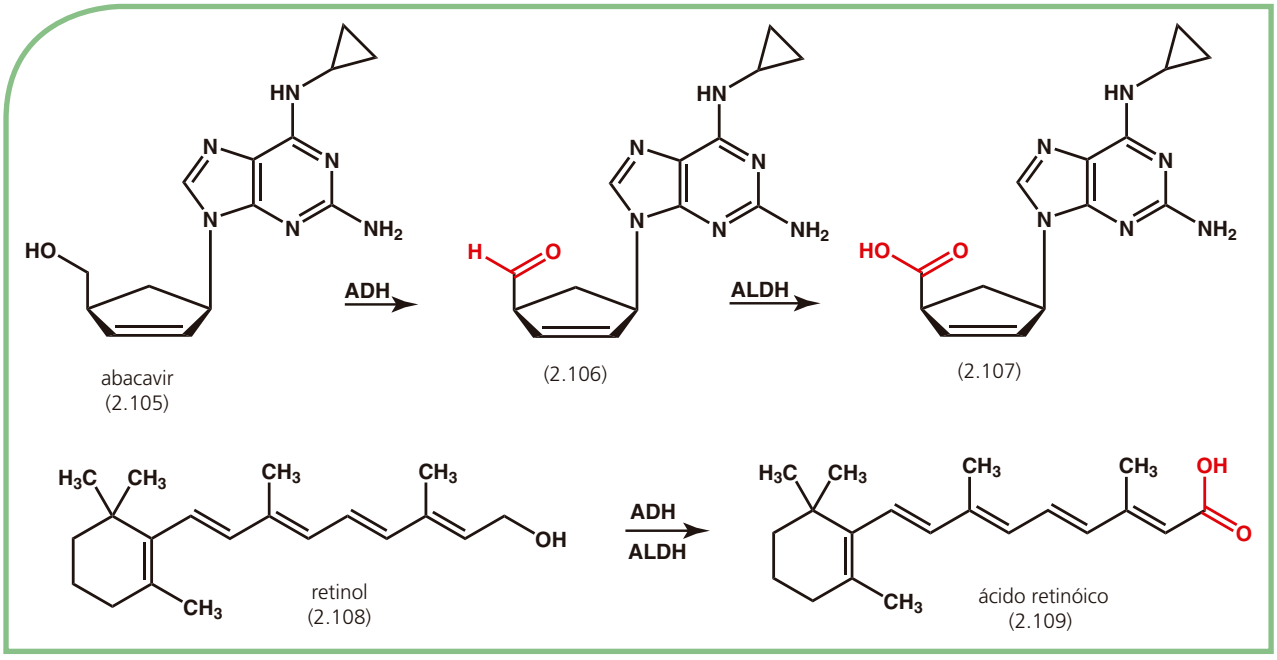


FIGURA **2.28** ▶ SUBSTRATOS DO METABOLISMO CATALISADO POR ADH E ALDH: ABACAVIR (2.105) E RETINOL (2.108).

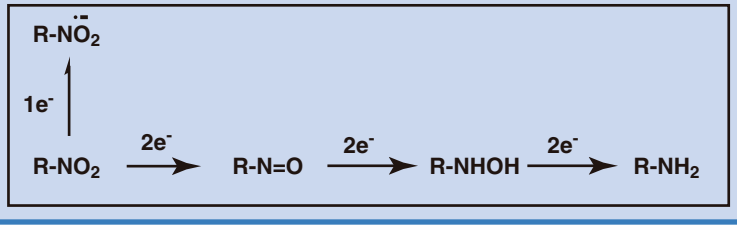
nitroso (R-N=O) (Quadro 2.9).[28] Nimesulida (2.110), flutamida (2.112), flunitrazepam (2.114), nifurtimox (2.116) e benzonidazol (2.118) são exemplos de fármacos contendo a subunidade nitroaromático, substratos de reações redutivas de fase 1 (Figura 2.29).

Fármacos contendo carbonilas de aldeídos (RHC=O) e cetonas (RR'C=O) são facilmente reduzidos por ação de aldocetoredutases, e o metabolismo da oxcarbazepina (2.120), haloperidol (2.122) e tolcapana (2.124) são ilustrativos deste processo (Figura 2.30).

QUADRO **2.8** ▶ REDUÇÕES CATALISADAS POR ENZIMAS DO METABOLISMO DE FASE 1

REDUÇÕES		
Azo	R-N=N-R'	$R\text{-}NH_2 + R'NH_2$
Nitro	$R\text{-}NO_2$	$R\text{-}NH_2$
Cetonas	RCOR'	RCH(OH)R'
Aldeídos	RCHO	RCH_2OH
Alcenos	RCH=CHR'	$RCH_2\text{-}CH_2R'$
Disulfetos	R-S-S-R	RSH

QUADRO **2.9** ▶ REDUÇÃO DO GRUPO NITRO E SEUS POSSÍVEIS METABÓLITOS



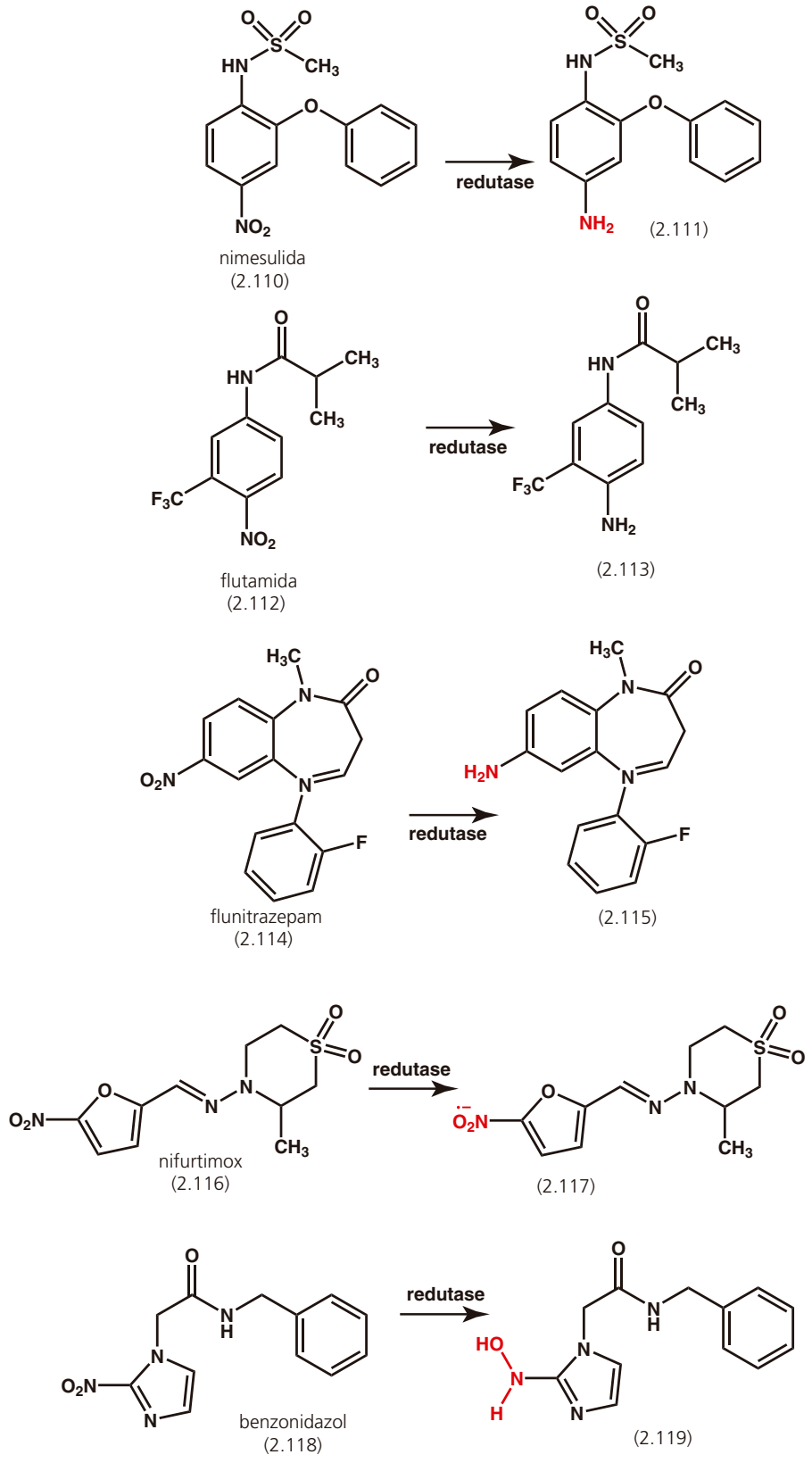


FIGURA **2.29** ▶ METABOLISMO REDUTIVO DE FÁRMACOS NITROAROMÁTICOS.

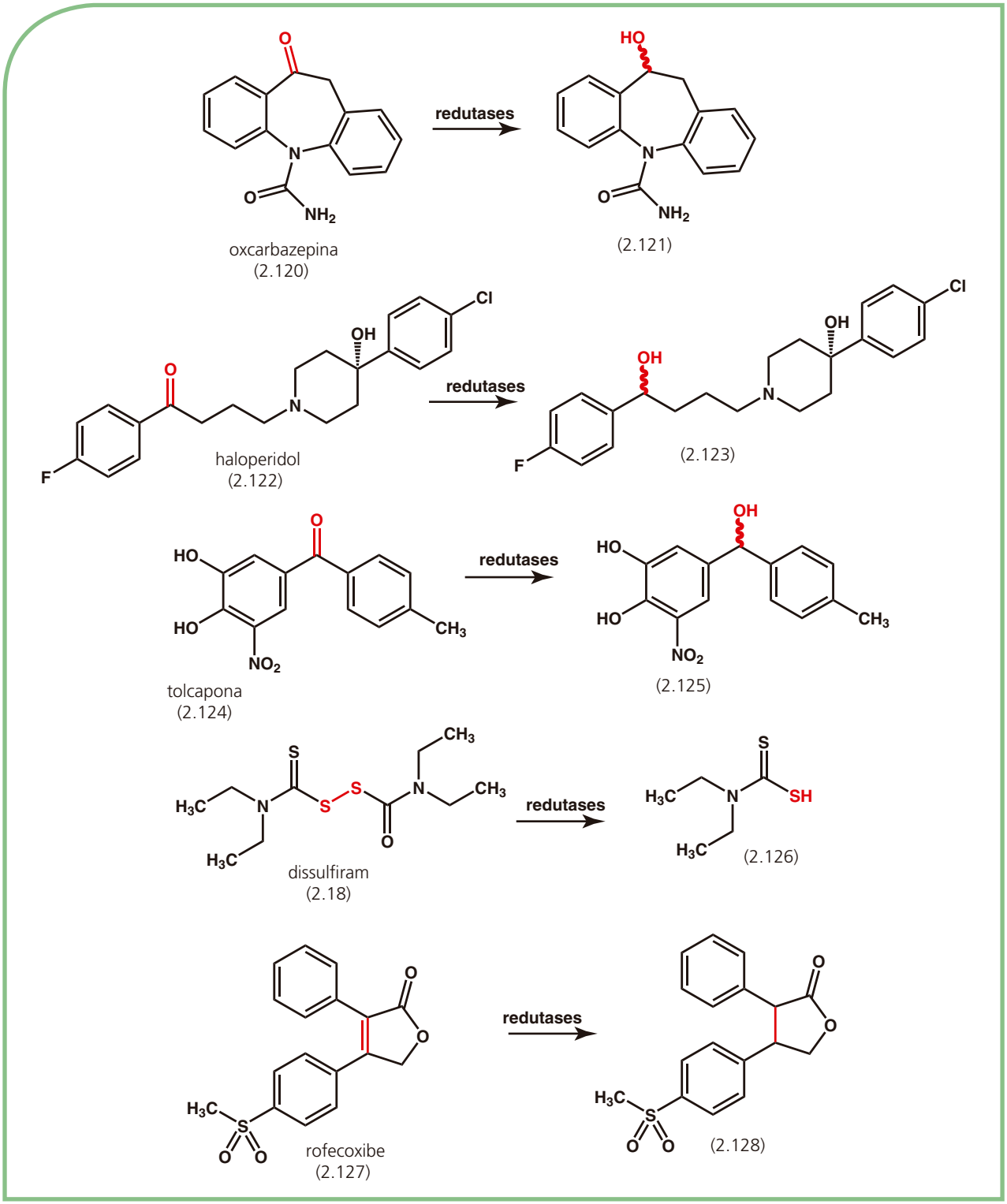


FIGURA **2.30** ▶ FÁRMACOS CARBONILADOS SUBSTRATOS DE REDUÇÃO METABÓLICA: OXCARBAZEPINA (2.120); HALOPERIDOL (2.122); TOLCAPONA (2.124); DISULFIRAM (2.18) E ROFECOXIBE (2.127).

Em processo reversível, ligações dissulfeto (R-S-S-R), formadas a partir da oxidação de grupos sulfidrila (RSH), são metabolicamente reduzidas para formação do metabólito tiol, conforme exemplificado para o fármaco disulfiram (2.18; Figura 2.30). Duplas ligações de sistemas cíclicos ou acíclicos são reduzidas ao alcano correspondente por ação de redutases. A transformação de 2.102 em 2.103 (Figura 2.27) ilustra essa estratégia, que também é bem exemplificada pelo metabolismo do rofecoxibe (2.127; Figura 2.30).

A redução de azocompostos por ação de enzimas microssomais constitui etapa tradicional do metabolismo de xenobióticos. Descoberto a partir dos estudos sobre as propriedades antimicrobianas do primeiro pró-fármaco* conhecido (prontosil, 2.129), esse processo metabólico, catalisado por azorredutases, promove a bioativação do prontosil (2.129) no metabólito sulfanilamida (2.130), responsável pela ação antibacteriana decorrente da inibição da enzima di-hidropteroato sintetase, em face da analogia estrutural do metabólito 2.130 com o ácido *para*-aminobenzóico (PABA; 2.132), substrato natural da enzima (Figura 2.31).[31]

* Independentemente do momento em que são planejados (*ad-hoc* ou *post-doc*), os pró-fármacos são desenvolvidos com objetivo de otimizar propriedades farmacêuticas, farmacodinâmicas e/ou farmacocinéticas.[29,30]

HIDRÓLISE

Além dos processos redox, o metabolismo de fase 1 compreende, ainda, reações hidrolíticas que podem ocorrer tanto em níveis hepático e gastrintestinal quanto plasmático. Essas reações são catalisadas por um conjunto diverso de enzimas classificadas como hidrolases, as quais transformam ésteres, amidas e outras funções derivadas de ácidos carboxílicos (p. ex., ácidos hidroxâmicos, tioésteres, hidrazidas, carbamatos, imidas, ureias, etc.) em metabólitos mais polares. Em linhas gerais, as hidrolases são classificadas em esterases, amidases, tioesterases e fosfatases.[32]

As carboxiesterases são amplamente distribuídas em tecidos de mamíferos, estando presentes em órgãos como fígado, rins, intestino, cérebro, mucosa nasal, pulmão e testículo. Em humanos, as carboxiesterases são encontradas em pequena quantidade no plasma, que apresenta abundância em outra esterase, ou seja, colinesterases (p. ex., butirilcolinesterase). São enzimas predominantemente microssomais, localizadas no retículo endoplasmático. Todavia, no fígado são encontradas em mitocôndrias, lisossomas e citosol.[33]

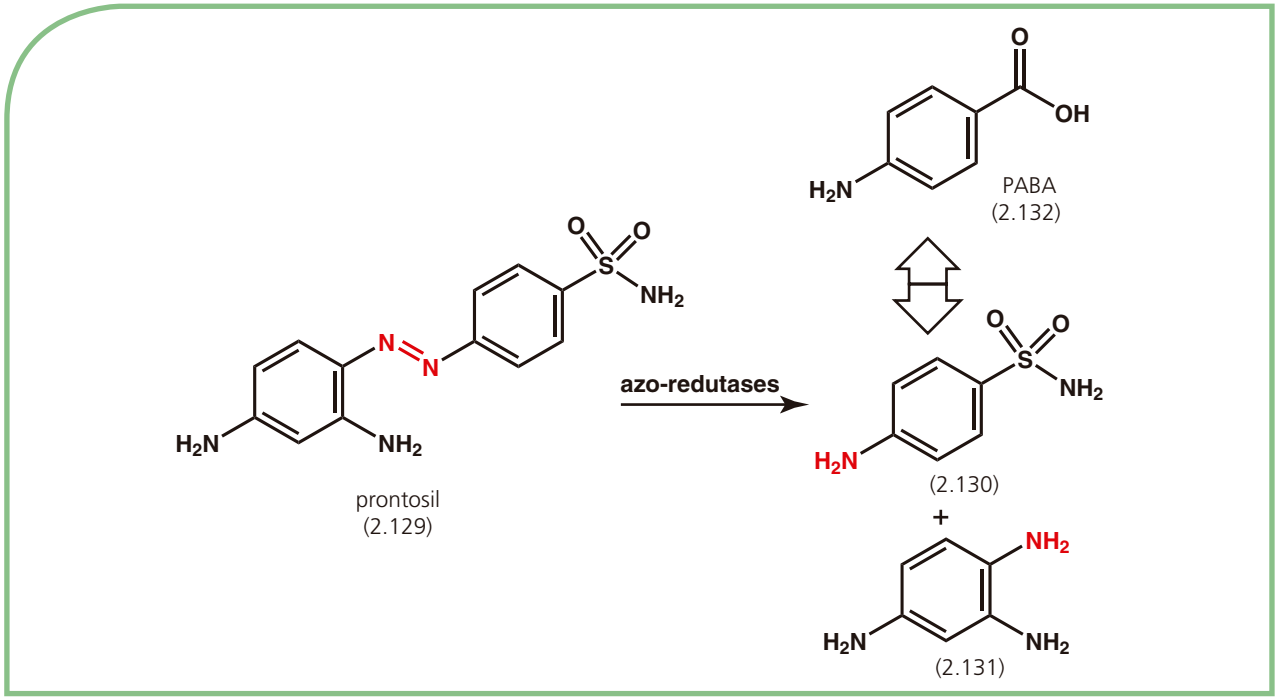


FIGURA **2.31** ▶ BIOATIVAÇÃO DO PRÓ-FÁRMACO PRONTOSIL (2.129), PRODUZINDO A SULFANILAMIDA (2.130) BIOISÓSTERO DO PABA (2.132).

Semelhante às lipases (esterases de lipídeos) e às colinesterases (esterases do SNC, p. ex., acetilcolinesterase), as carboxiesterases são serina-hidrolases, como mecanismo hidrolítico semelhante às serina-peptidases (Figura 2.32).[34]

A exemplo das esterases, as amidases, responsáveis pela hidrólise de amidas, encontram-se largamente distribuídas no plasma e trato gastrintestinal, onde desempenham importantes funções na digestão (p. ex., peptidases). Ambos os tipos de enzimas hidrolíticas são sensíveis a efeitos estéricos e eletrônicos. Do ponto de vista eletrônico, a menor eletrofilicidade da carbonila do tipo amida (RCONHR), comparada à carbonila de éster (RCOOR), decorrente da eletronegatividade do heteroátomo ligado ao grupo C=O, permite antecipar diferenças na cinética de hidrólise desses grupamentos. O metabolismo hidrolítico comparativo da procainamida (2.133) e procaína (2.135) ilustra este conceito (Figura 2.33). As diferenças eletrônicas do grupo amida de 2.133 e do éster 2.135 podem ser observadas a partir do mapa de potencial eletrostático (**A**) e do orbital LUMO (**B**) exemplificados na Figura 2.34.

A hidrólise da cocaína (2.136) gerando o metabólito benzoilecgonina (2.137; Figura 2.35) confirma a possibilidade de prever a seletividade da reação enzimática em função do menor impedimento estérico e do maior caráter eletrofílico das carbonilas dos dois ésteres presentes em um mesmo substrato (Figura 2.36). Esses estudos contribuíram significativamente para o desenvolvimento de novos agentes anestésicos, a exemplo da procaína (2.135).

A importância de fatores estéricos na hidrólise metabólica de derivados de ácidos carboxílicos pode ser atestada pela diferença de estabilidade da meperidina (2.138) e do propoxifeno (2.140) – poderosos agentes analgésicos centrais – frente às carboxiesterases hepáticas (Figura 2.37). A natureza neopentílica do éster etílico, embutida em um sistema cíclico em 2.138 e acíclica em 2.140, confere distintas possibilidades conformacionais (Figura 2.37). A maior liberdade conformacional de 2.140 aumenta o efeito estérico sobre a carbonila (Figura 2.38), dificultando a catálise da tríade Glu-His-Ser (Figura 2.32) e impedindo o processo de hidrólise do propoxifeno (2.140). Em contrapartida, a meperidina (2.138) é hidrolisada por ação de carboxiesterases hepáticas ao ácido meperidínico (2.139) (Figura 2.37).[35,36]

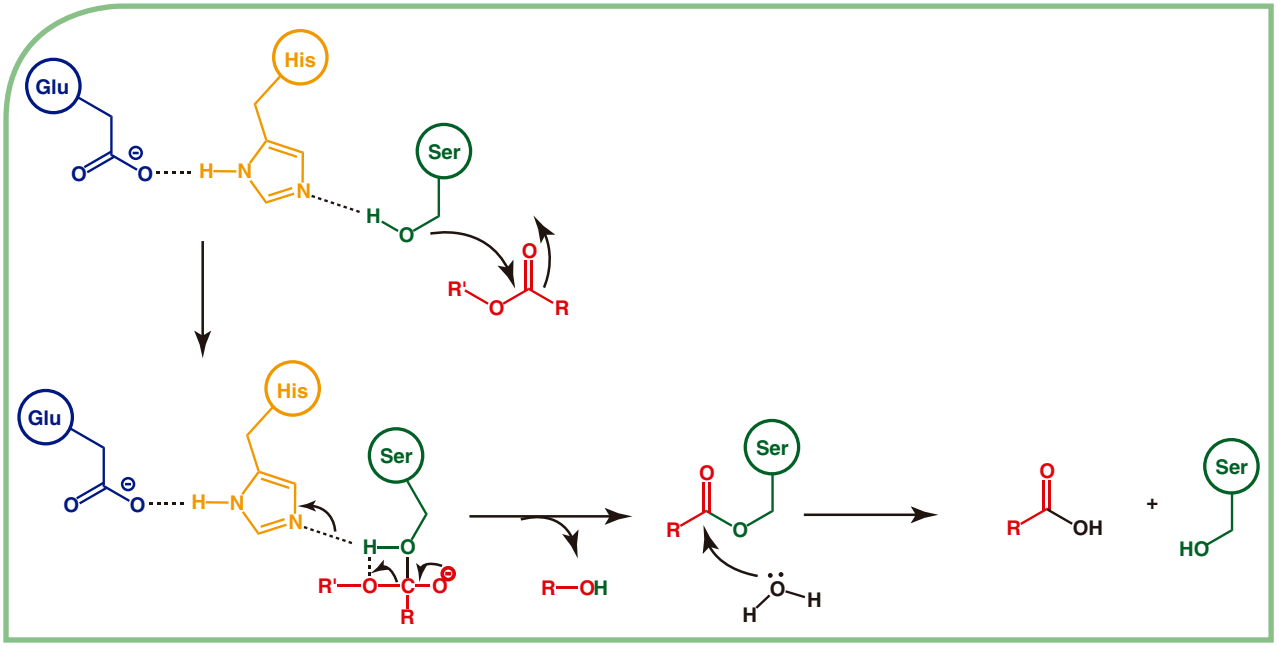


FIGURA **2.32** ▶ MECANISMO SIMPLIFICADO PROPOSTO PARA A HIDRÓLISE DE ÉSTERES POR CARBOXIESTERASES, EVIDENCIANDO A TRÍADE CATALÍTICA GLU-HIS-SER.

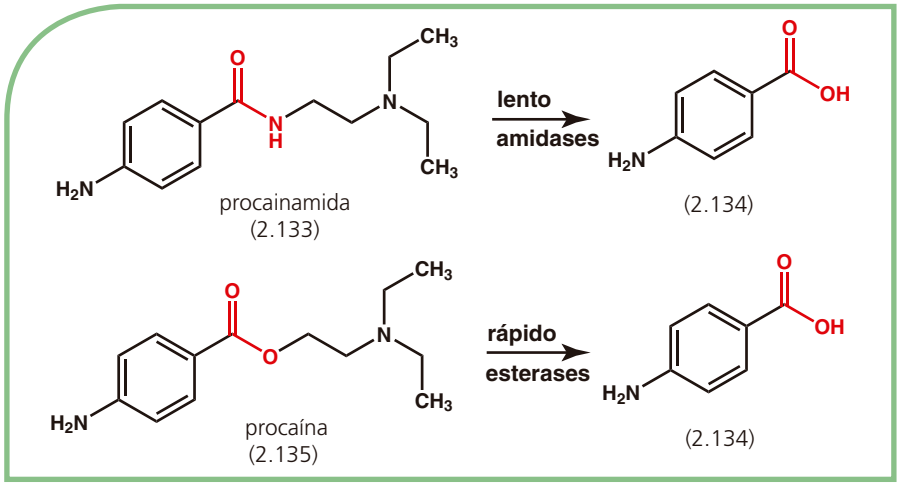


FIGURA **2.33** ▶ METABOLISMO HIDROLÍTICO DA PROCAINAMIDA (2.115) E PROCAÍNA (2.117).

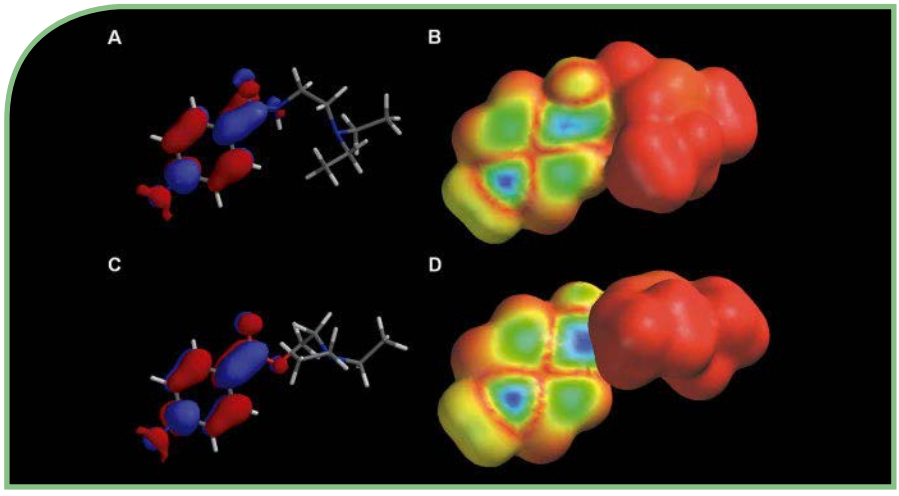


FIGURA **2.34** ▶ MAPAS DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO DA PROCAINAMIDA (B) E PROCAÍNA (D) E ORBITAL LUMO DA PROCAINAMIDA (A) E PROCAÍNA (C)

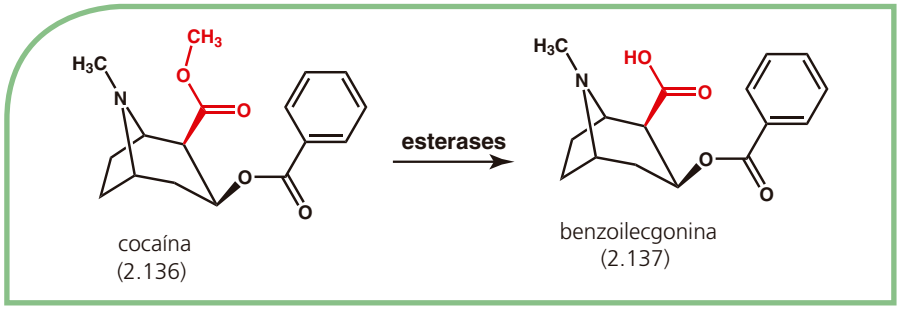


FIGURA **2.35** ▶ HIDRÓLISE PREFERENCIAL DA COCAÍNA (2.136) E FORMAÇÃO DO METABÓLITO BENZOILECGONINA (2.137).

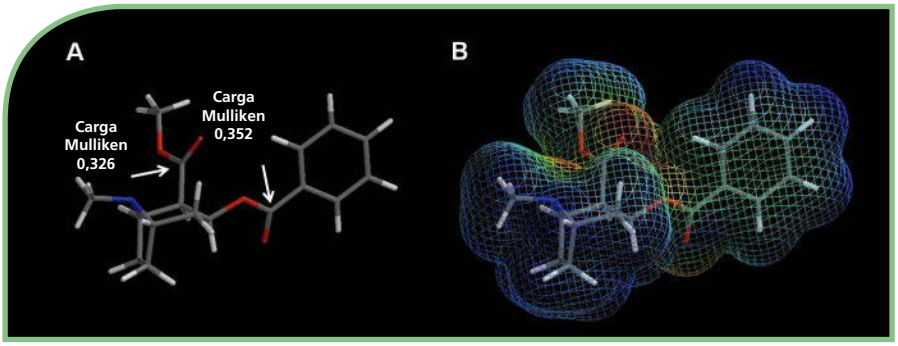


FIGURA **2.36** ▶ ESTRUTURA 3D DA COCAÍNA (2.136), CARGA MULLIKEN DOS CARBONOS CARBONÍLICOS DO ÉSTER METÍLICO E ÉSTER BENZOICO (A) E MAPA DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO (B).

A contribuição do efeito estérico também é observada na hidrólise catalisada por amidases. Uma das principais vias de metabolismo da lidocaína (2.142) é a hidrólise do grupo amida (anterior ou posterior a reações oxidativas). Entretanto, a substituição do carbono α (ArNHCOCRR) por uma metila (CH_3) (p. ex., 2.144) resulta na diminuição da taxa de hidrólise, enquanto a adição de duas metila (p. ex., 2.145) torna o composto resistente às reações hidrolíticas (Figura 2.39).

A Figura 2.40 mostra exemplos de fármacos metabolizados por hidrólise catalisada por amidases. Esses fármacos apresentam como grupamentos lábeis: carbamato (amprenavir, 2.146); imida (aniracetam, 2.148); sulfonilureia (sulofenur, 2.151); hidrazida (tripamida, 2.154) e ureia (sorafenibe, 2.156).

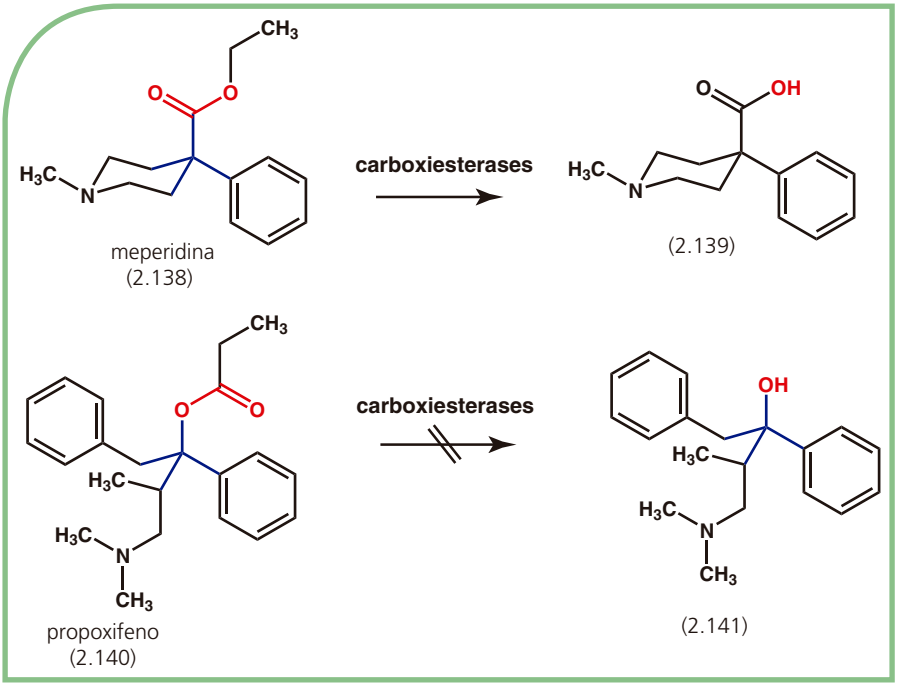


FIGURA **2.37** ▶ LABILIDADE DA MEPERIDINA (2.138) E ESTABILIDADE DO PROPOXIFENO (2.140) FRENTE ÀS REAÇÕES DE HIDRÓLISE CATALISADA POR ESTERASES HEPÁTICAS.

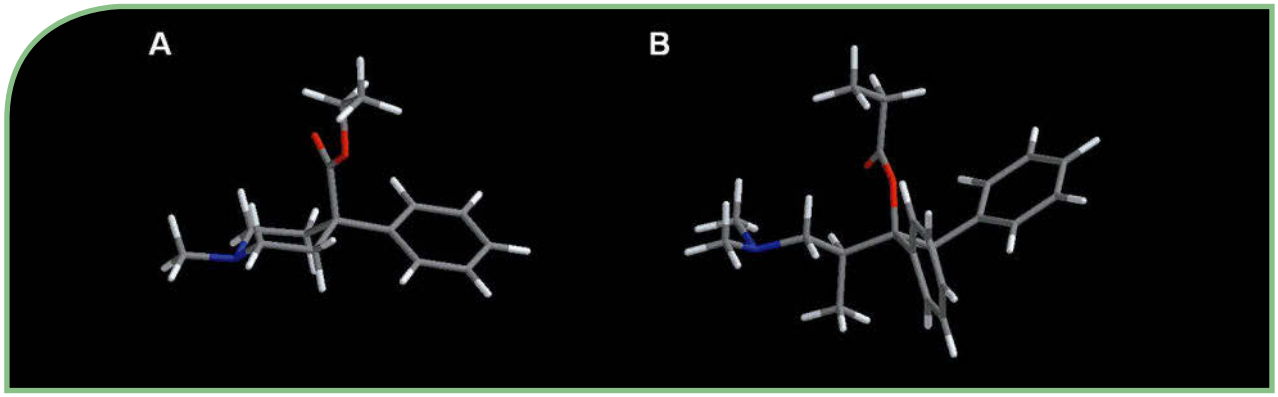


FIGURA **2.38** ▶ DIFERENÇAS CONFORMACIONAIS ENTRE MEPERIDINA (2.138, **A**) E PROPOXIFENO (2.140, **B**).

METABOLISMO DE FASE 2: ETAPA DE CONJUGAÇÃO

De maneira geral, os metabólitos de fase 1 apresentam um coeficiente de partição (Log P) inferior ao do fármaco original, diretamente relacionado ao grau e tipo de modificação estrutural introduzida no fármaco. Entretanto, a maior polaridade desses metabólitos de fase 1 não é suficiente para assegurar sua eliminação pela principal via de excreção dos fármacos, a renal. Portanto, esses metabólitos sofrem reações enzimáticas subsequentes por meio do metabolismo de fase 2. As reações metabólicas de fase 2,

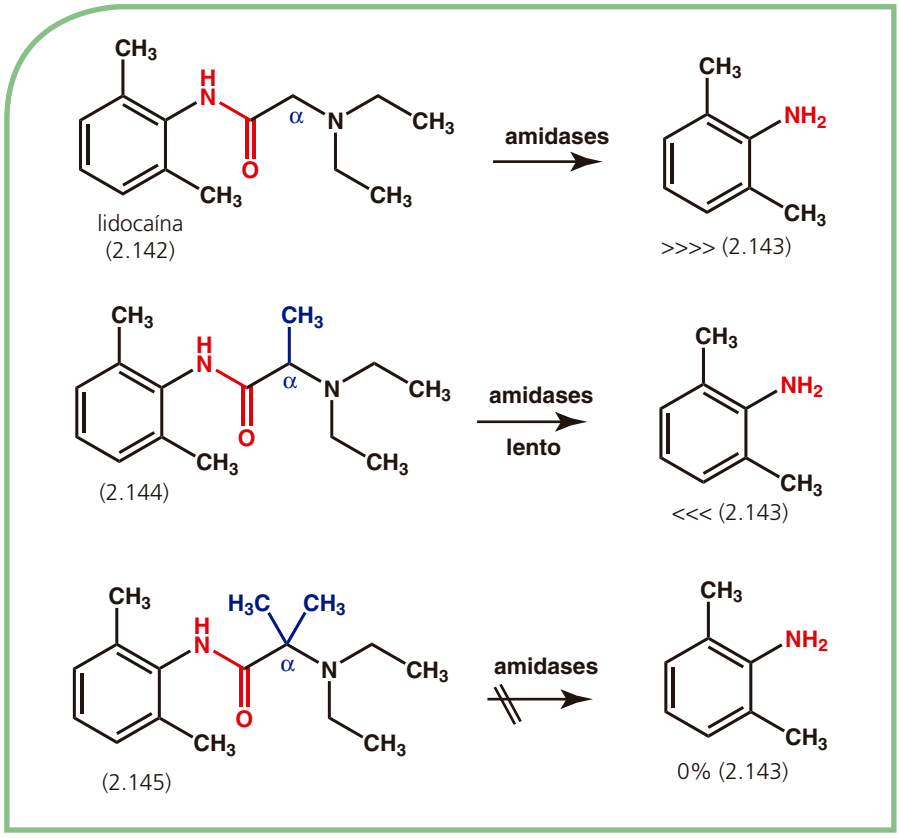


FIGURA **2.39** ▶ DIFERENÇAS ENTRE O METABOLISMO HIDROLÍTICO DA LIDOCAÍNA (2.142) E SEUS ANÁLOGOS 2.144 E 2.145.

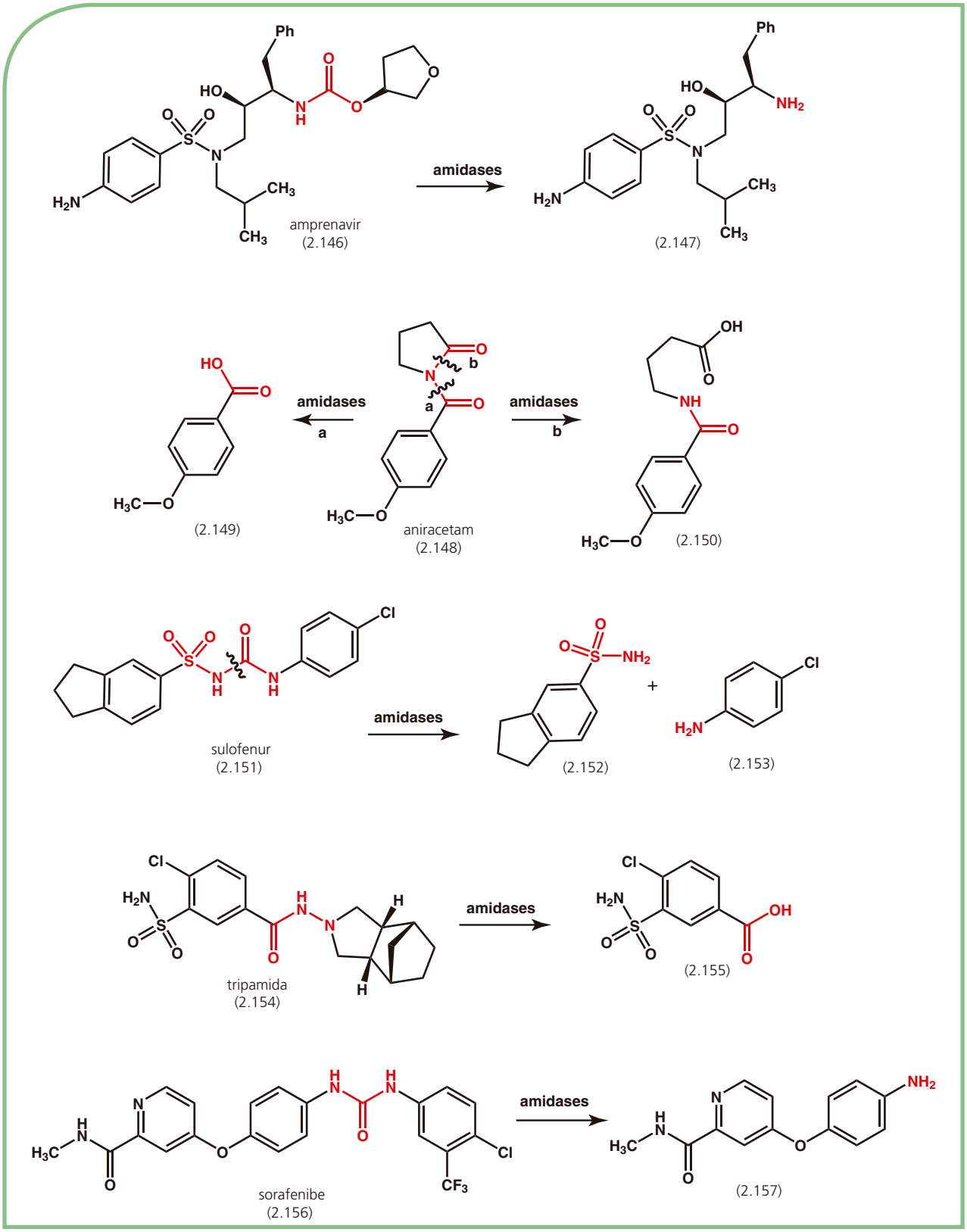


FIGURA **2.40** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS METABOLIZADOS POR AMIDASES: AMPRENAVIR (2.146); ANIRACETAM (2.148); SULOFENUR (2.151); TRIPAMIDA (2.154); SORAFENIBE (2.156).

QUADRO 2.10 ▶ REAÇÕES DE CONJUGAÇÃO DE FASE 2, ENZIMA, LOCALIZAÇÃO SUBCELULAR E COFATOR

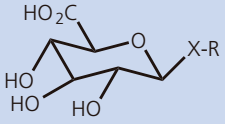
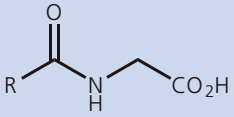
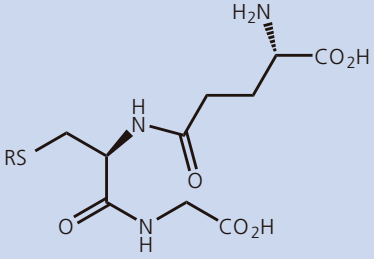
REAÇÃO	ENZIMA	LOCALIZAÇÃO SUBCELULAR	COFATOR OU DOADOR ATIVO
Glicuronidação	UDP-glicuroniltransferase (UGT)	Microssoma	UDP-ácido glicurônico (UDPGA)
Sulfatação	Sulfotransferase (SULT)	Citosol	3'-fosfoadenosina-5'-Fosfosulfato (PAPS)
Conjugação com glicina	_____	Citosol	Acetil-coenzima A (acetilCoA)
Metilação	Metiltransferase (MT)	Citosol	*S*-adenosilmetionina (SAM)
Acetilação	Acetiltransferase (AC)	Citosol	*S*-acetilcoenzima A (*S*-acetilCoA)
Conjugação com glutationa	Glutationa-*S*-transferase (GTS)	Citosol	Glutationa (GSH)

chamadas de conjugação, são catalisadas por enzimas conhecidas pelo termo transferases, demandando a participação de cofatores que se ligam à enzima após aproximação do substrato. Estas enzimas transferem uma molécula endógena de elevada polaridade ao substrato (p. ex., fármaco), originando conjugados mais hidrossolúveis, que são excretados na urina, preferencialmente, ou na bile.

O Quadro 2.10 sumariza as reações de conjugação, a enzima e sua localização subcelular, bem como o cofator, também chamado de doador ativo – necessário à catálise enzimática.

O Quadro 2.11 exemplifica as principais reações de conjugação envolvidas no metabolismo de fase 2.[3] Ressalta-se a particularidade das reações de metilação e acetilação, que diferentemente das demais, não aumentam a polaridade do metabólito formado; entretanto, contribuem, em geral, para sua bioinativação. Quando essas vias de conju-

QUADRO 2.11 ▶ REAÇÕES METABÓLICAS DE FASE 2 OU CONJUGAÇÃO

REAÇÃO DE FASE 2 (CONJUGAÇÃO)	GRUPO FUNCIONAL	METABÓLITO CONJUGADO
Glicuronidação	ROH, RCOOH, RNH_2, RR'NH, RNHOH, RSH	
Sulfatação	ROH, RNH_2, RR'NH, RNHOH	R-OSO_3H, R-$NHSO_3H$, (R- R)$_2NSO_3H$, $RNHOSO_3H$
Conjugação com glicina	RCOOH	
Acetilação	ROH, RNH_2, $RNHNH_2$, RSO_2NH_2	R-OAc, R-NHAc, RNHNHAc, RSO_2NHAc
Metilação	ROH, RNH_2, RR'NH, RSH, *N*-heterociclo	R-OMe, R-NHMe, R_2NMe, $RSCH_3$
Conjugação com glutationa	Grupos eletrofílicos (óxidos de areno, epóxidos, enonas, quinona, iminoquinona, etc.)	

gação predominam na fase 2 do metabolismo de um fármaco, há como consequência o aumento da meia vida.

Conforme ilustrado no Quadro 2.11, as demandas necessárias aos substratos de reações metabólicas de fase 2 incluem a presença de subunidades estruturais com características nucleofílicas (ROH, RSH, RNH, RNHOH, RNH_2, RCOOH), capazes de realizar reações de substituição ou adição nucleofílica com o doador ativo. Exceção é observada para a reação de conjugação com a glutationa, um tripeptídeo composto por resíduos de Glu-Cys-Gly, que, em face de sua característica nucleofílica, demanda subunidades estruturais eletrofílicas complementares na estrutura dos fármacos ou de outros xenobióticos. Essa característica ímpar confere à glutationa papel central no processo de bioinativação e/ou detoxificação de metabólitos tóxicos, gerados durante as reações de fase 1 ou, eventualmente, de fase 2.

Não raramente o fármaco traz em sua estrutura as subunidades necessárias para a conjugação com as transferases características da fase 2 do metabolismo, dispensando, assim, o metabolismo prévio de fase 1. A presença de grupos ou subunidades lábeis ao metabolismo de fase 1 ou fase 2 frequentemente comprometem a biodisponibilidade oral do fármaco, haja vista a possibilidade de metabolismo pré-sistêmico de primeira passagem (hepático ou intestinal). Segundo a ilustração esquemática da Figura 2.41, os parâmetros de absorção e metabolismo influenciam diretamente a biodisponibilidade oral de fármacos, definida como a fração ou quantidade de substância que chega à circulação sistêmica, a partir do local onde foi administrada.

CONJUGAÇÃO COM ÁCIDO GLICURÔNICO OU GLICURONIDAÇÃO

Reação de conjugação mais encontrada no metabolismo de fármacos, a glicuronidação constitui processo metabólico de condensação entre o ácido UDP-glicurônico (UDPGA) e a estrutura do fármaco, por meio das subunidades exemplificadas no Quadro 2.11

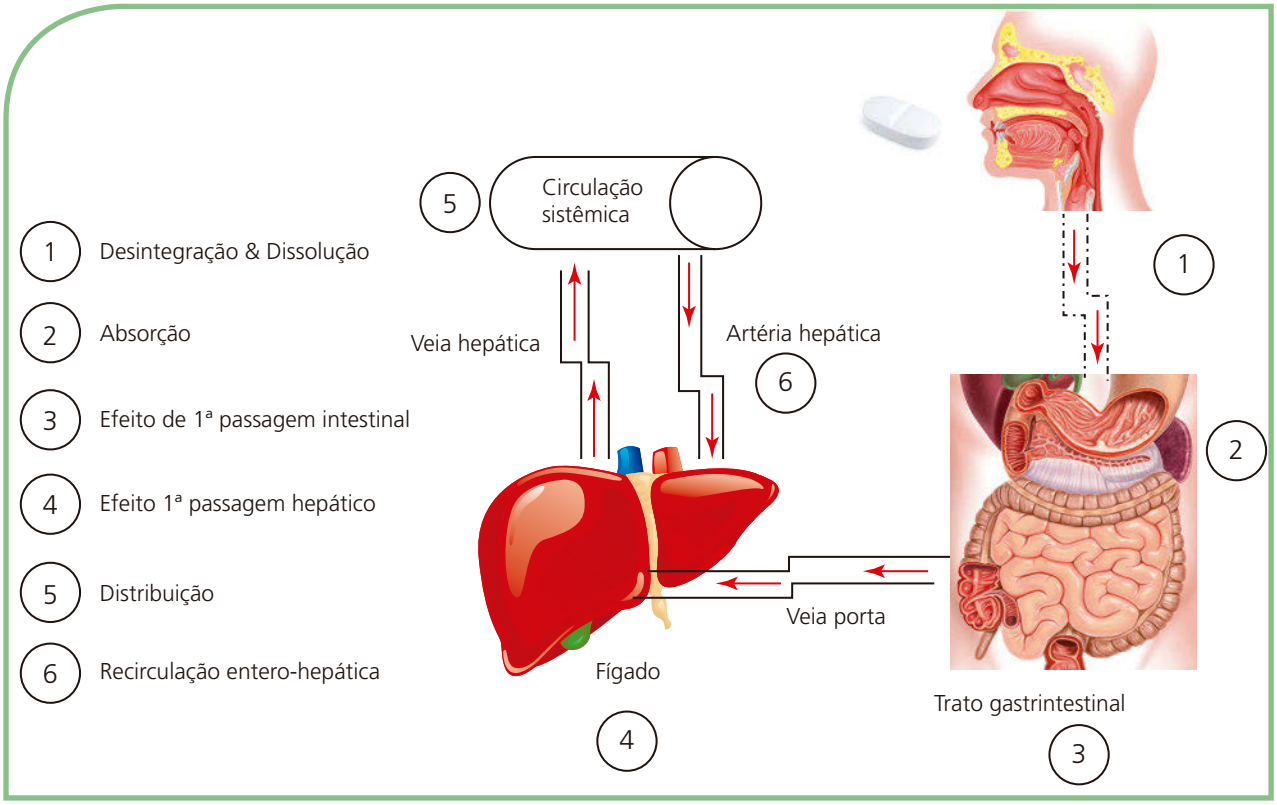


FIGURA **2.41** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROCESSO DE ABSORÇÃO POR VIA ORAL E EFEITO DE 1ª PASSAGEM.

sob catálise da UDP-glicuroniltransferase (UGT). Neste processo, ocorre a transferência de uma molécula de ácido glicurônico para a estrutura do fármaco, resultando em metabólitos *O*-glicuronato ou *N*-glicuronato ou acil-glicuronato hidrofílicos, facilmente eliminados pela via renal. Raloxifeno (2.158), enalapril (2.160) e duloxetina (2.162) são exemplos de fármacos substratos de glicuronidação formando metabólitos éter (2.159), éster (2.161) e aminoglicuronatos (2.163) (Figura 2.42).

SULFOCONJUGAÇÃO OU SULFATAÇÃO

O processo de conjugação entre substratos contendo aminas (RNH_2 ou RRNH), alcoóis (ROH) e hidroxilaminas (RNHOH), alifáticos ou aromáticos, com o 3′-fosfoadenosina-5′--fosfosulfato (PAPS, doador ativo), através de catálise de sulfotransferases (SULT), é conhecido por sulfatação. Esse processo resulta na obtenção de metabólitos sulfamatos ($RNHSO_3$) e sulfonatos ($ROSO_3$) hidrossolúveis, frequentemente estáveis e inativos. A Figura 2.43 ilustra exemplos de sulfamatos decorrentes do metabolismo da ceftriaxona (2.164) e ciprofloxacina (2.168) e o sulfonato derivado do metabolismo de hidroxilação aromática seguida de sulfatação do fármaco propranolol (2.166).

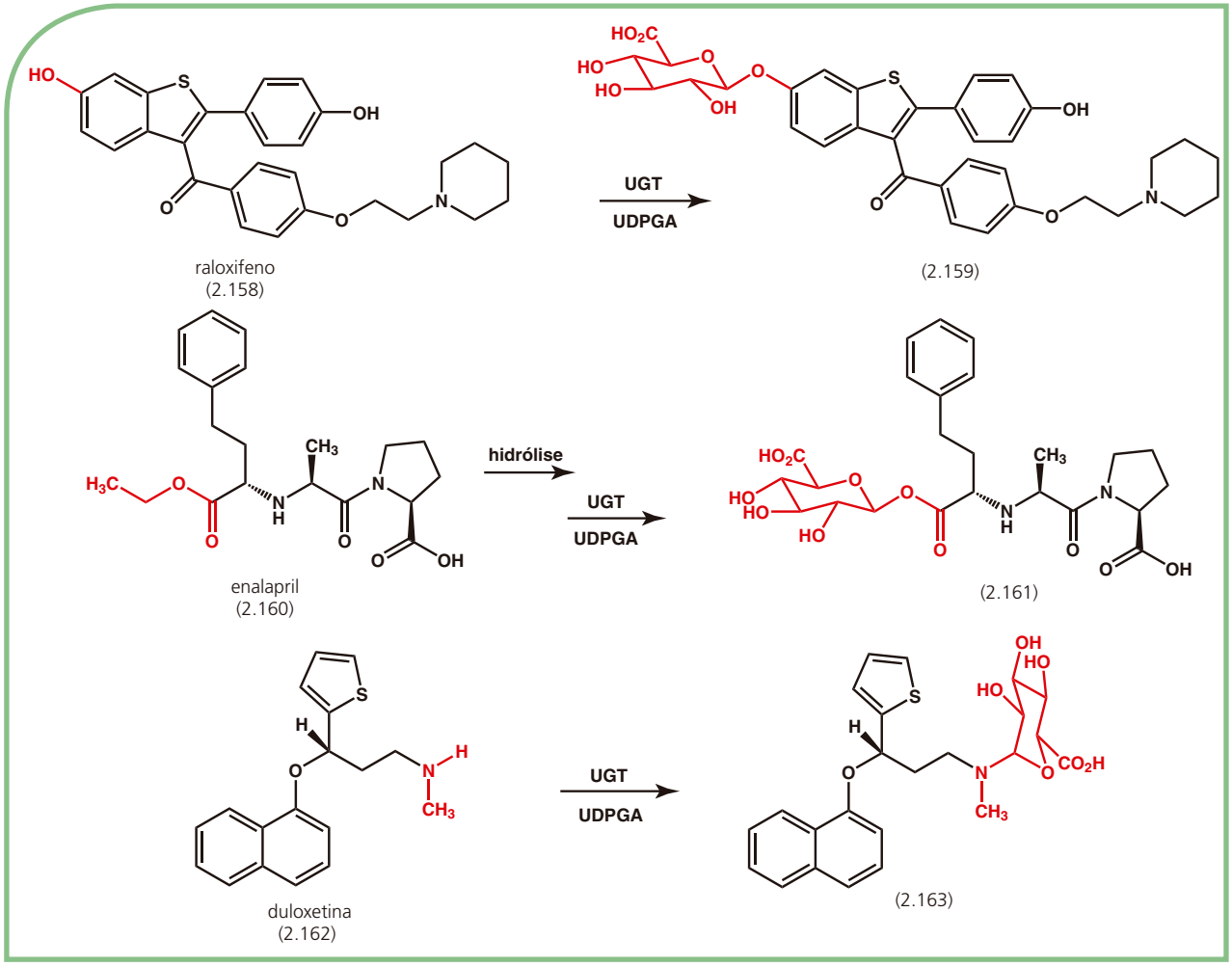


FIGURA **2.42** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS METABOLIZADOS POR GLICURONIDAÇÃO: RALOXIFENO (2.158), ENALAPRIL (2.160) E DULOXETINA (2.162).

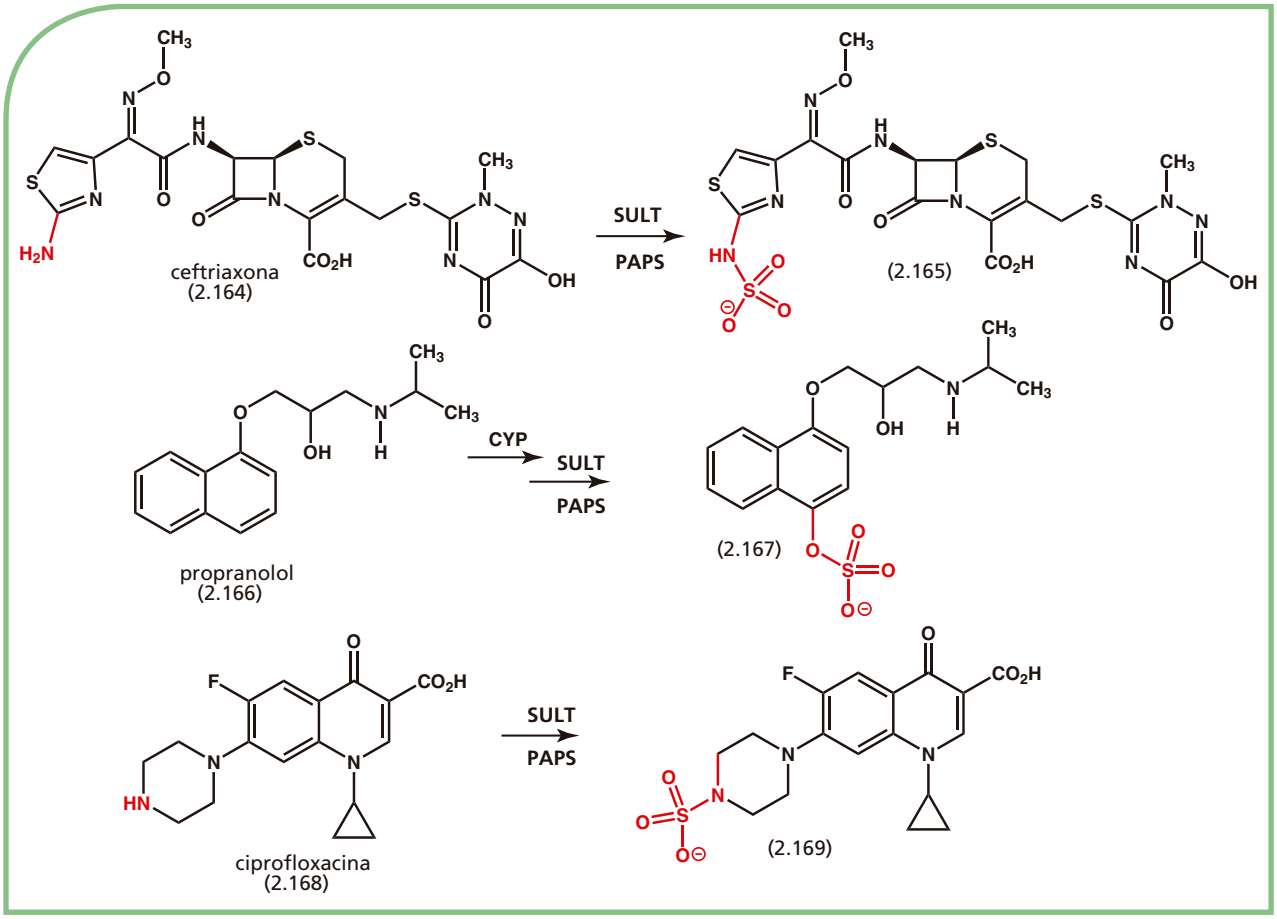


FIGURA **2.43** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS METABOLIZADOS POR SULFATAÇÃO: CEFTRIAZONA (2.164), PROPRANOLOL (2.166) E CIPROFLOXACINA (2.168).

CONJUGAÇÃO COM GLICINA

A conjugação com aminoácidos, dos quais o mais comum é a glicina, constitui rota tradicional, embora minoritária, para metabolismo de fármacos contendo grupos ácidos carboxílicos. Esse processo exige etapa prévia de ativação do ácido carboxílico (2.170), por meio de sua transformação em tioéster de coenzima-A (2.171), catalisada por enzimas denominadas acil-sintetases. Em seguida, ocorre a reação entre tioéster de CoA (2.171) com aminoácidos (p. ex., glicina), sob ação de enzimas transacetilases, permitindo a construção de ligação peptídica e originando metabólito polar (2.172), eliminado através da urina e/ou bile (Figura 2.44).

METILAÇÃO

É conhecido por metilação o processo em que substratos contendo subunidade amina (RNH_2) ou álcool (ROH) ou sulfidrila (RSH) reagem com *S*-adenosilmetionina (SAM, doador ativo), através da ação catalítica de enzimas denominadas metiltransferases. Trata-se de reação bioquímica comum e amplamente empregada na biossíntese ou catabolismo de substâncias endógenas (p. ex., adrenalina, melatonina, dopamina, L-Dopa, etc.). Do ponto de vista das reações metabólicas de fase 2, resulta em metabólitos *O*-, *N*- ou *S*-metilados, frequentemente mais apolares que os fármacos originais, tendo como finalidade contribuir para o processo de bioinativação. A tadalafila (2.173) é substrato para reação de metilação, catalisada pela catecol-*o*-metiltransferase (COMT), após etapa prévia de cisão oxidativa da subunidade metilenodioxila, originando o metabólito 2.174

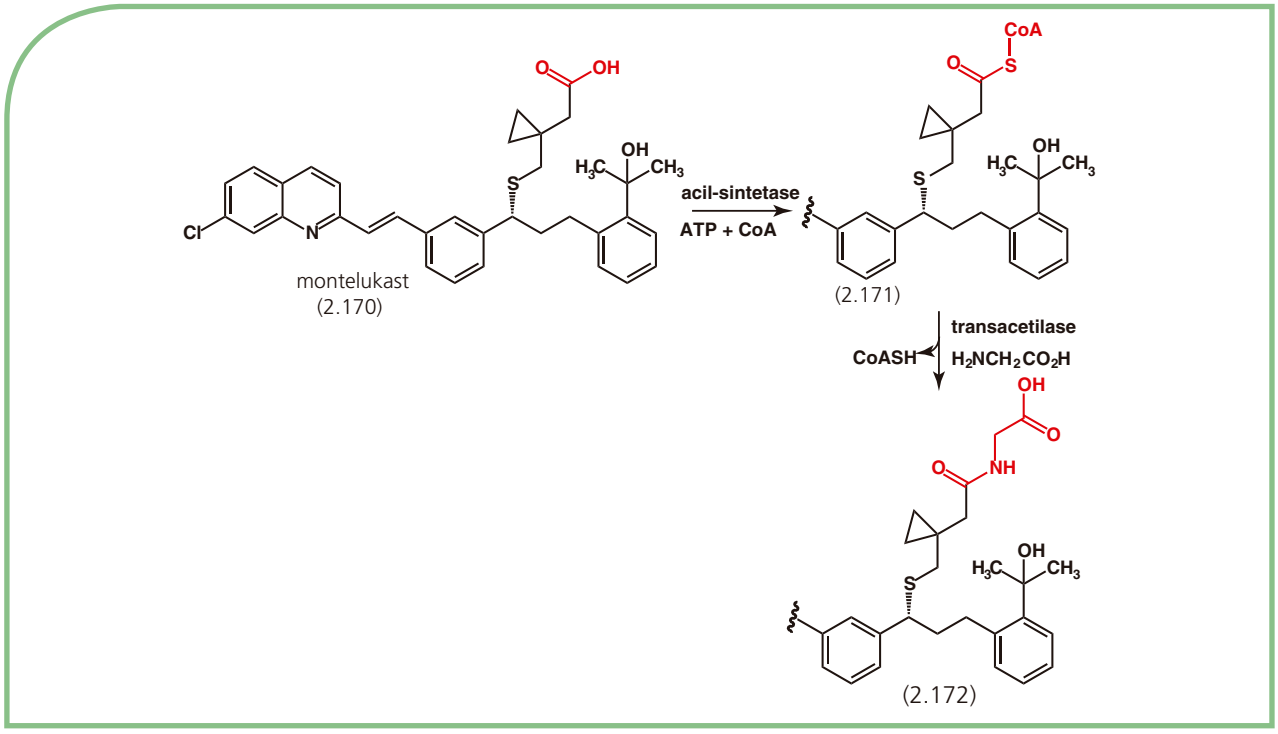


FIGURA **2.44** ▶ EXEMPLO DE METABOLISMO DE CONJUGAÇÃO COM GLICINA: MONTELUKAST (2.170).

(Figura 2.45).[37] A mercaptopurina (2.175) e a zacoprida (2.177) são exemplos de fármacos substratos da ação de *S*-metiltransferases (*S*-MT) e *N*-metiltransferases (*N*-MT), respectivamente (Figura 2.45).[38,39]

ACETILAÇÃO

As acetilações compreendem reações metabólicas de fase 2, realizadas a partir de substratos contendo grupos NH_2 de aminas, sulfonamidas, hidrazinas e hidrazidas, ou grupos OH de fenóis e alcoóis (Quadro 2.11), sob catálise de enzimas chamadas acetiltransferases. As *O*- ou *N*-acetiltransferases promovem a transferência de um grupo acetila, a partir do cofator acetil CoA, para a estrutura do substrato (p. ex., fármaco), formando metabólitos apolares, que podem ser hidrolisados e que, embora raros, podem conduzir à formação de metabólitos de maior toxicidade. A Figura 2.46 exemplifica os fármacos substratos para acetilação catalisada por *N*-acetiltransferase (*N*-AT) ou *O*-acetiltransferase (*O*-AT).

CONJUGAÇÃO COM GLUTATIONA

Considerada etapa-chave para o processo de detoxificação de fármacos e outros xenobióticos, a conjugação com glutationa (GSH) consiste em reação metabólica de fase 2, na qual substratos contendo grupos ou subunidades eletrofílicas (Figura 2.47) formam ligações covalentes com a GSH, em processo catalisado pela enzima glutationa *S*-transferase (GTS). Entretanto, este processo pode prescindir da catálise enzimática, dependendo da reatividade da espécie eletrofílica.[40,41] Quanto ao substrato, há a possibilidade da presença de subunidades reativas na estrutura do fármaco original, a exemplo do ácido etacrínico (2.189) e do nicorandil (2.191) (Figura 2.48), ou da necessidade prévia de processo de bioativação mediado por reações metabólicas de fase 1 ou fase 2, embora mais rara (Figura 2.49).[42,43] Vários são os exemplos de metabólitos eletrofílicos de fármacos, com elevado potencial de toxicidade, que são detoxificados através de etapa metabólica de conjugação com GSH, tais como os metabólitos da carbamazepina (2.63),

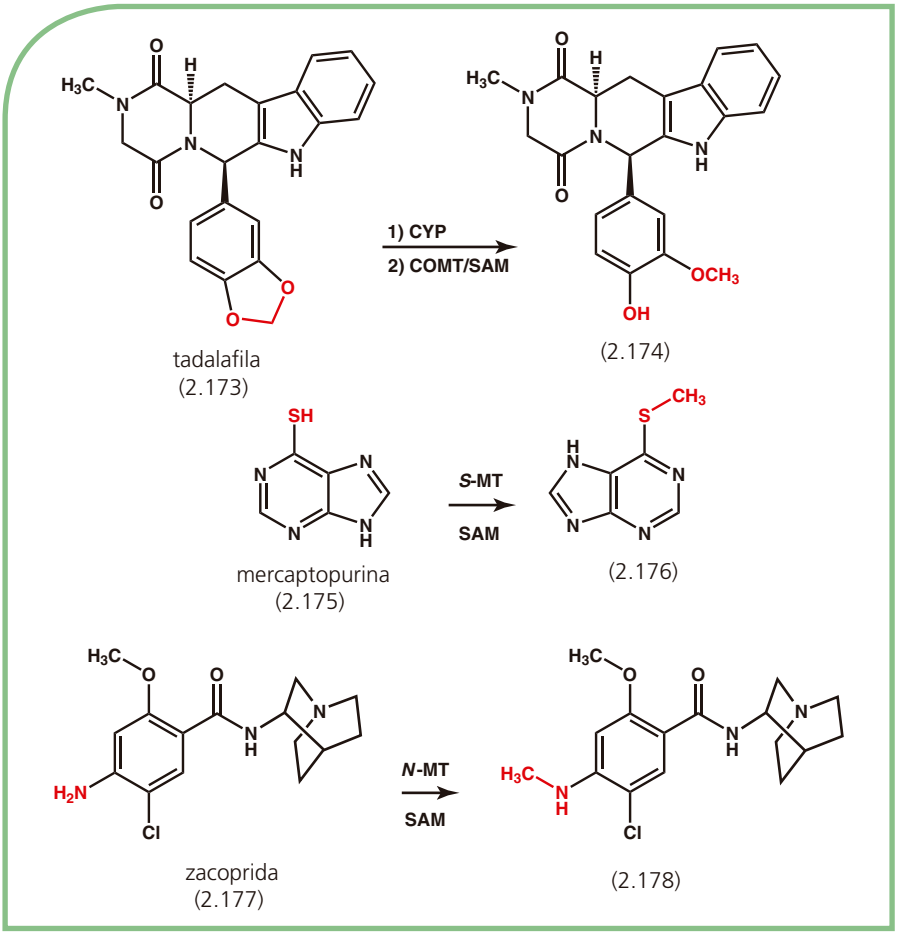


FIGURA 2.45 ▶ EXEMPLOS DE METABOLISMO DE FASE 2 VIA METILAÇÃO CATALISADO POR METILTRANSFERASES (MT) DOS FÁRMACOS TADALAFILA (2.173), MERCAPTOPURINA (2.175) E ZACOPRIDA (2.177).

paroxetina (2.73), tolcapona (2.124), felbamato (2.202) (Figura 2.50), flutamida (2.112), paracetamol (2.3), mitomicina C (2.207), cloranfenicol (2.210), furosemida (2.213), suprofeno (2.216), entre outros (Figura 2.51).[44]

IMPORTÂNCIA DO METABOLISMO PARA A TOXICIDADE DOS FÁRMACOS

O estudo do metabolismo de acetanilidas analgésicas e antipiréticas, como paracetamol (2.3), ilustra a importância de se conhecer as etapas de biotransformação que um fármaco sofre na biofase, em relação aos efeitos adversos que pode causar. O paracetamol (2.3) causa necrose hepática detectada desde 1966, e integra a formulação farmacêutica de vários medicamentos de venda livre no Brasil. Os danos hepáticos são dose-dependentes e irreversíveis. Em condições normais, cerca de 85% da dose administrada é metabolizada por glicuronidação (2.219) ou sulfatação (2.220), sendo eliminada na forma de metabólito inativo (Figura 2.52).[45] Entretanto, 5 a 15% da dose consumida é oxidada por ação da CYP2E1, transformando o paracetamol (2.3) no metabólito reativo iminoquinona (2.206). A presença de vários sítios eletrofílicos, incluindo aqueles suscetíveis à adição do tipo Michael, caracteriza a natureza toxicofórica de 2.206. Em situações de normalidade e uso correto do paracetamol, a toxicidade do metabólito 2.206 é

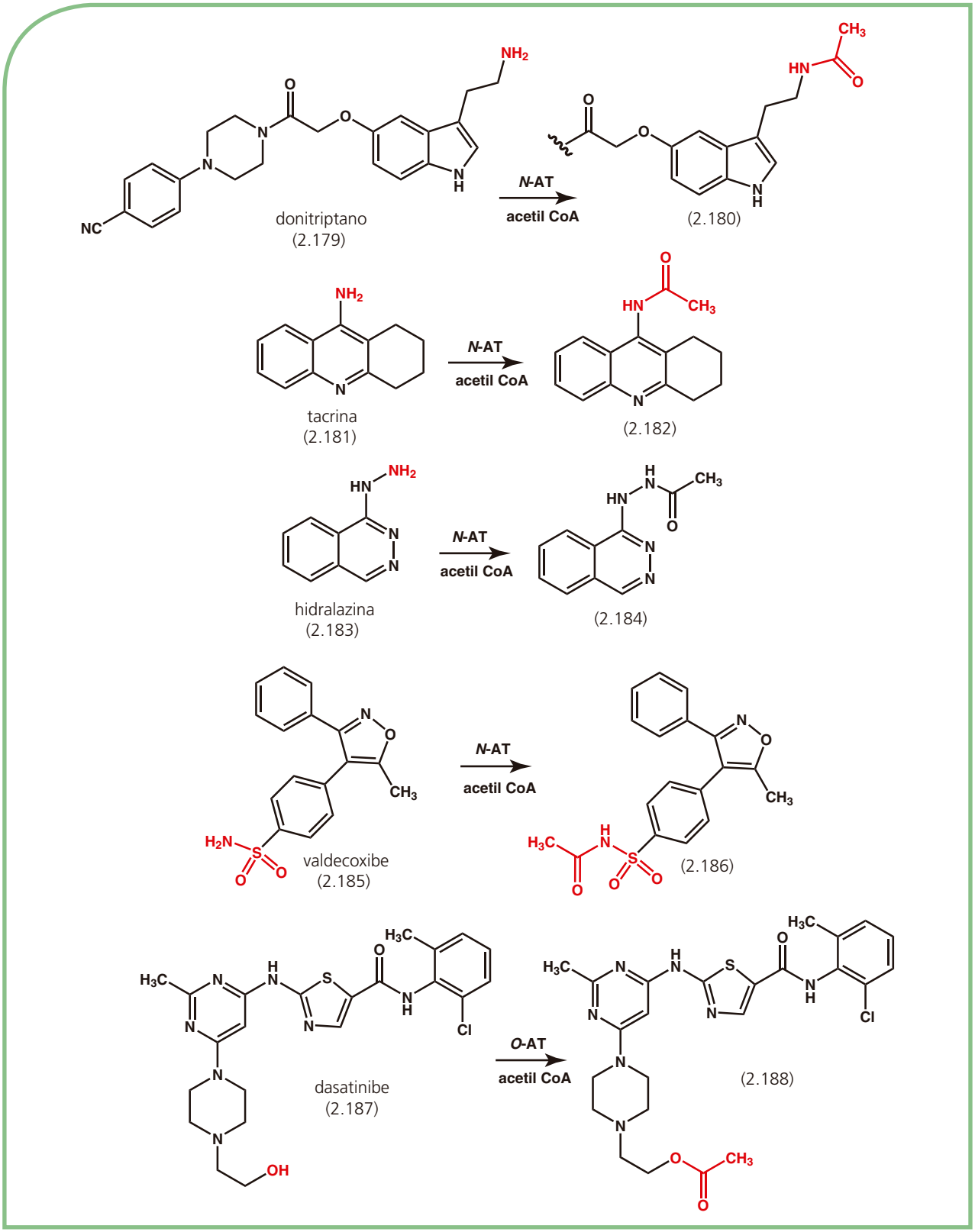


FIGURA **2.46** ▶ EXEMPLOS DE METABOLISMO DE FASE 2 VIA ACETILAÇÃO CATALISADO POR ACETILTRANSFERASES (AT) DOS FÁRMACOS DONITRIPTANO (2.179); TACRINA (2.181); HIDRALAZINA (2.183); VALDECOXIBE (2.185) E DESATINIBE (2.187).

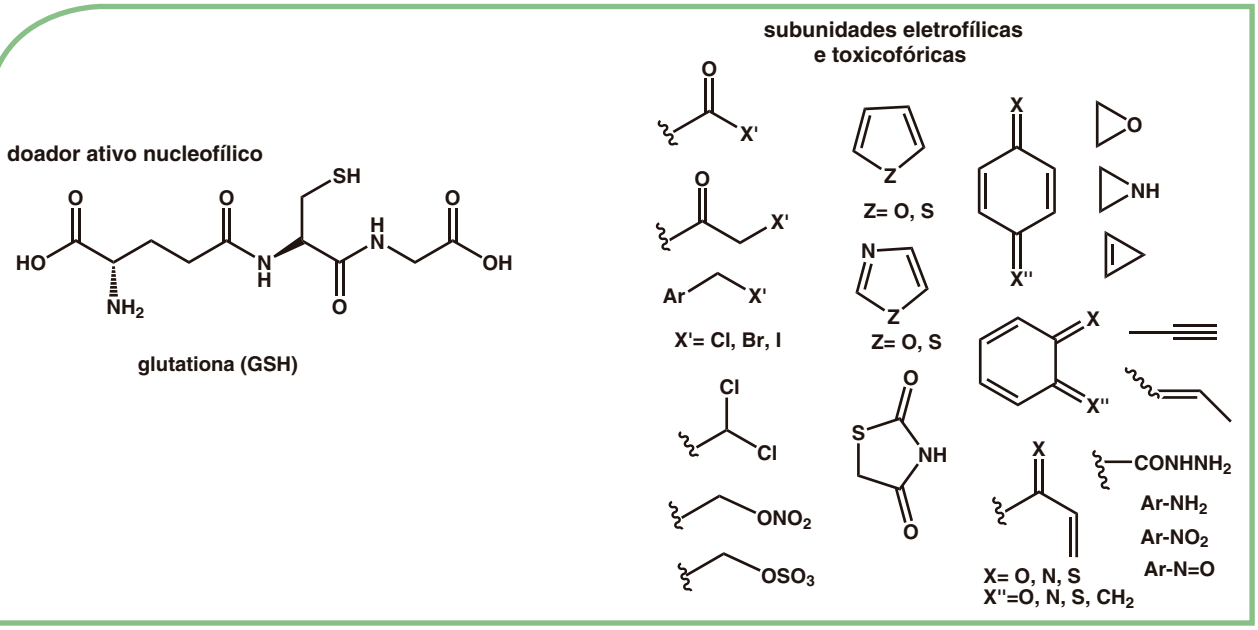


FIGURA **2.47** ▶ ESTRUTURA DA GLUTATIONA (GSH) E EXEMPLOS DE SUBUNIDADES ELETROFÍLICAS E/OU TOXICOFÓRICAS.

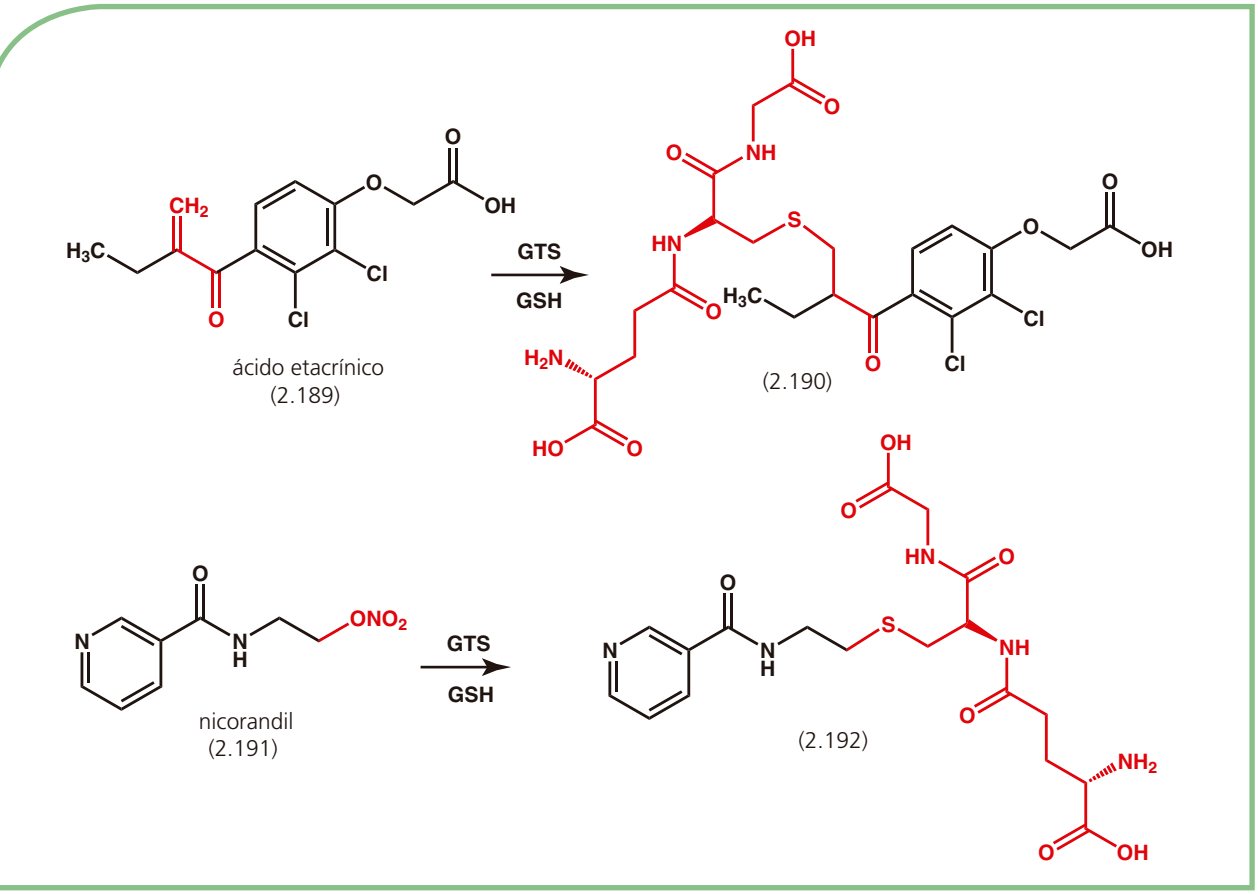


FIGURA **2.48** ▶ METABOLISMO DE CONJUGAÇÃO COM GLUTATIONA DO ÁCIDO ETACRÍNICO (2.189) E NICORANDIL (2.191).

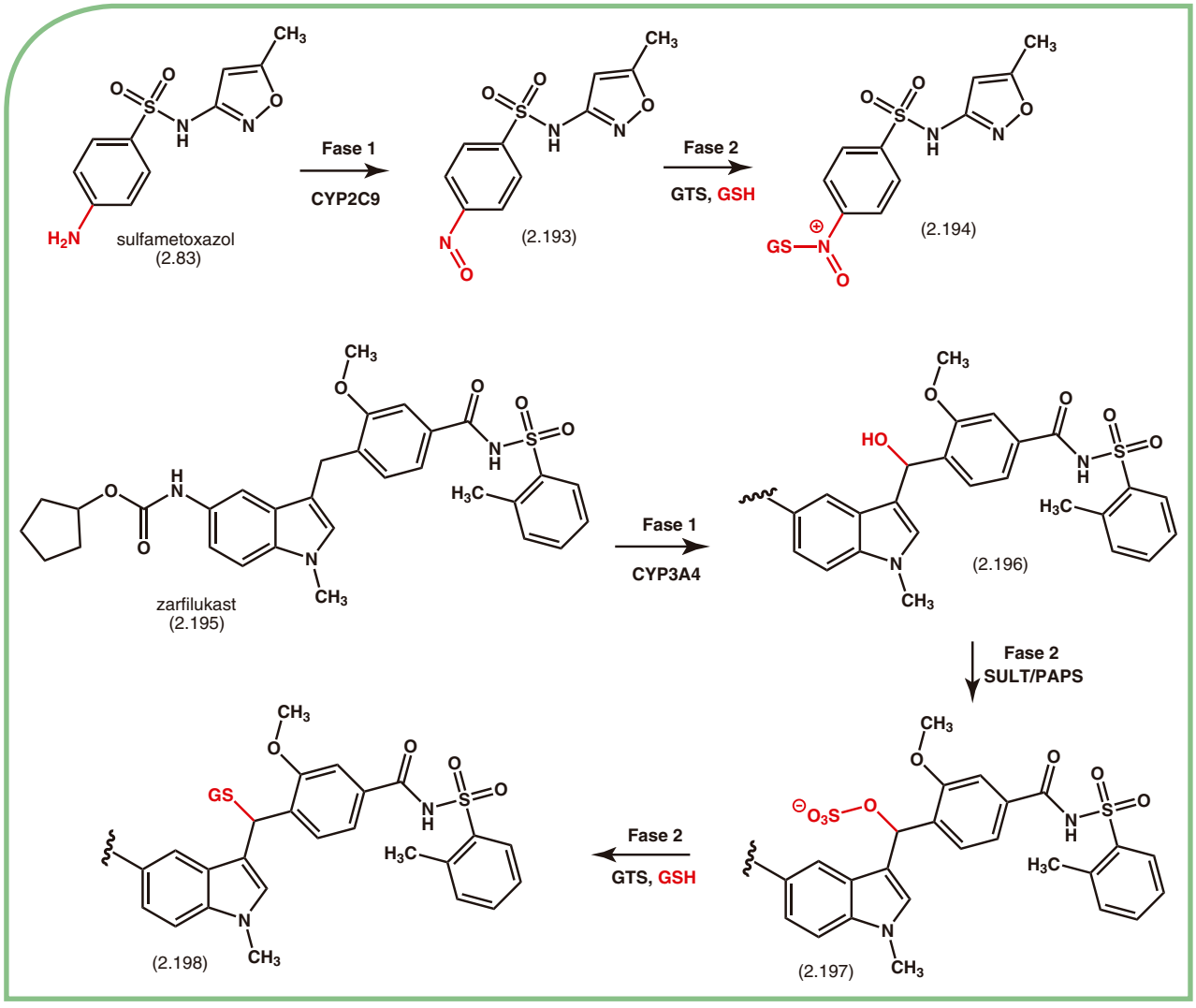


FIGURA **2.49** ▶ DETOXIFICAÇÃO DE METABÓLITOS REATIVOS DE FASE 1 (2.193) E FASE 2 (2.197) POR CONJUGAÇÃO COM GLUTATIONA (GSH).

neutralizada por meio de sua conjugação com a glutationa (Figura 2.52). Entretanto, em situações de estresse hepático, de inibição parcial ou total das enzimas glicuroniltransferases (UGT) e sulfotransferases (SULT), ou de uso de indutores enzimáticos da CYP2E1 – a exemplo do etanol (2.222), isoniazida (2.223) e fenobarbital (2.13) – ocorre um desbalanceamento entre a produção do metabólito tóxico e a de glutationa. Nesta circunstância, o metabólito tóxico (2.206) liga-se de forma covalente às proteínas dos hepatócitos, causando hepatite medicamentosa e necrose hepática.[45]

A troglitazona (2.224), fármaco hipoglicemiante oral, foi proscrita em 1998 por promover hepatotoxicidade por mecanismo similar ao paracetamol, envolvendo a formação de metabólito quinometídeo (2.225), formado por oxidação do anel 2,5,7,8-tetrametilcromano catalisada por CYP.[46] Contribuindo para a toxicidade do fármaco original e de seu metabólito, a sulfoxidação do átomo de enxofre do núcleo tiazolidinediona, catalisada pela CYP3A4, origina o metabólito 2.226, que se decompõe para formar os metabólitos reativos: α-cetoisocianato (2.227) e posterior ácidos-sulfênicos (2.229 e 2.230)[46] (Figura 2.53).

Além dos efeitos de citotoxicidade e hipersensibilidade dependente da ligação dos metabólitos reativos (i.e., eletrofílicos) com proteínas celulares, não raramente alguns

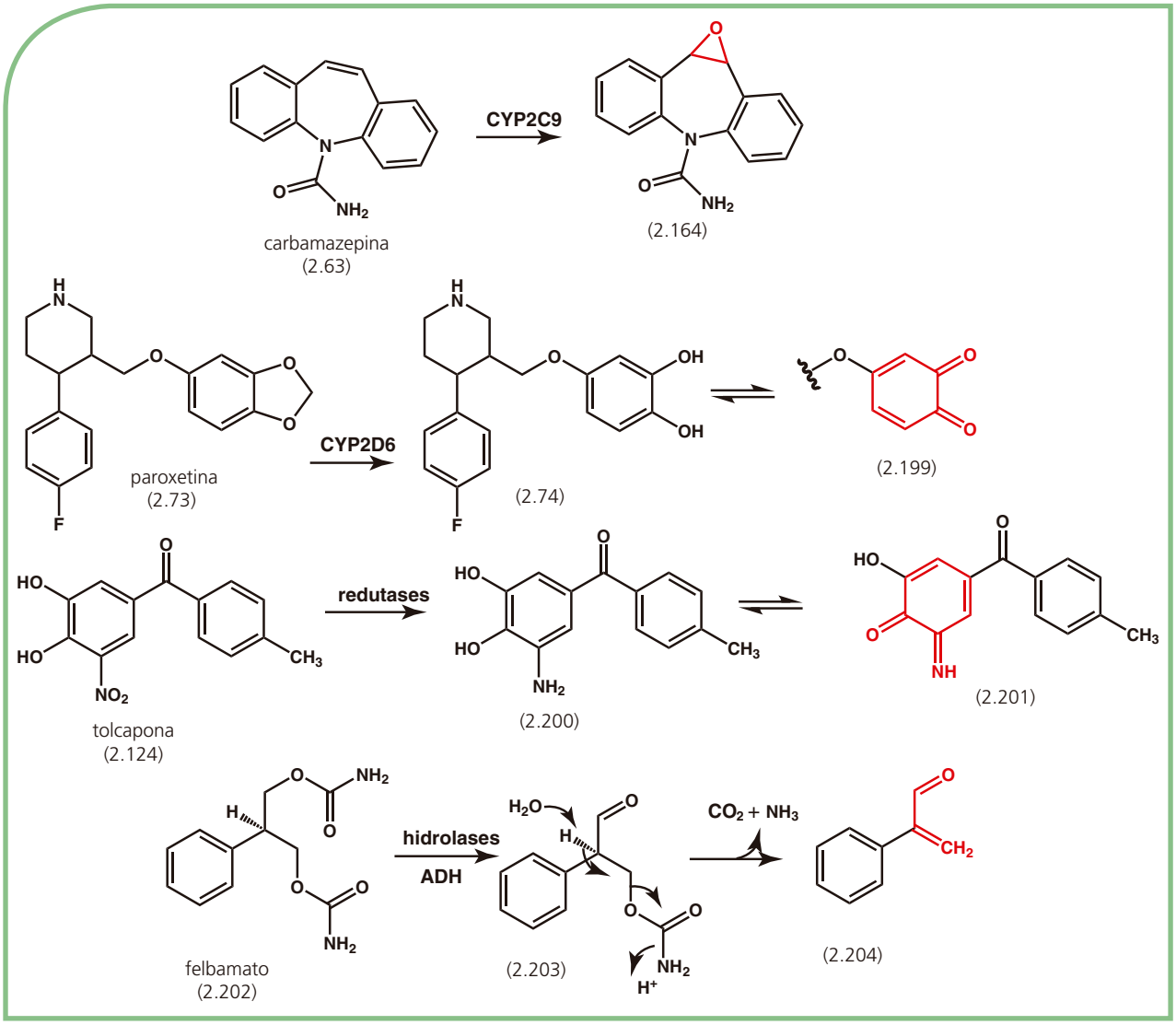


FIGURA 2.50 ▶ EXEMPLOS DE METABÓLITOS REATIVOS POTENCIALMENTE TÓXICOS: CARBAMAZEPINA (2.40); PAROXETINA (2.57); TOLCAPONA (2.105) E FELBAMATO (2.184).

fármacos funcionam como pró-carcinógenos, sendo metabolizados em compostos capazes de formar ligações irreversíveis com o DNA. Este processo leva a mutações e potencialmente ao câncer.[47,48]

A dapsona (2.231), fármaco bactericida utilizado no tratamento da hanseníase, contendo como grupo toxicofórico a amina aromática, é metabolizada através da isoenzima CYP2E1 no derivado hidroxilamina (2.232). Este metabólito-chave é substrato para diferentes reações de fase 2, incluindo a conjugação com ácido glicurônico (2.235), acetilação (2.233) e sulfatação (2.234). O metabólito acetilado (2.233) é capaz de promover a acetilação do DNA, enquanto a hidroxilamina (2.232), formada por oxidação de 2.231 ou por desconjugação ácido catalisada de 2.235, converte-se no íon nitrênio 2.237, altamente reativo e capaz de formar ligações covalentes com proteínas ou DNA (Figura 2.54).[49] As características desses metabólitos reativos explicam a toxicidade da dapsona (2.231), capaz de promover reações de hipersensibilidade, anemia hemolítica, hepatite tóxica e danos ao DNA, funcionando como potencial carcinógeno.

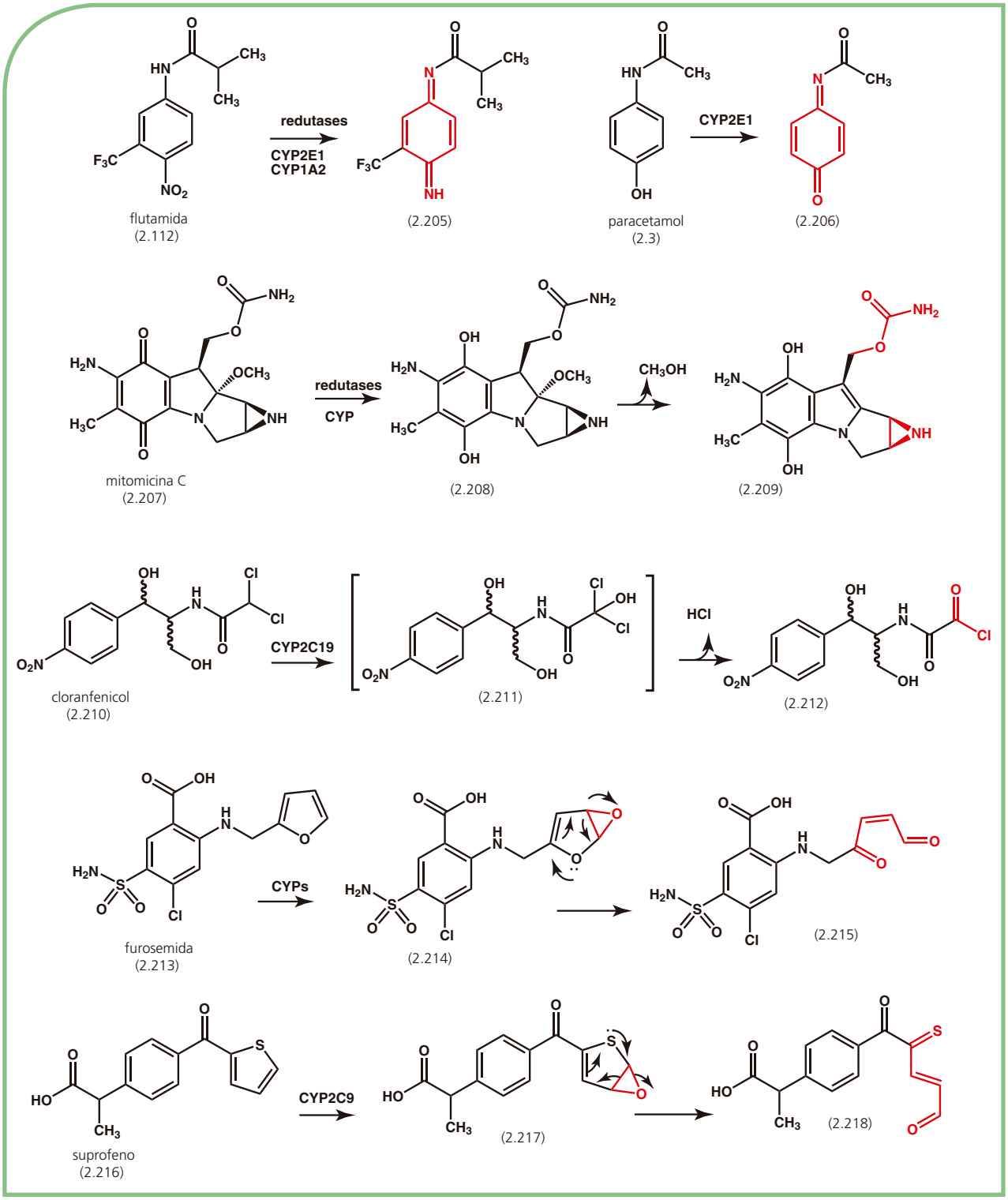


FIGURA 2.51 ▶ EXEMPLOS DE METABÓLITOS REATIVOS POTENCIALMENTE TÓXICOS: FLUTAMIDA (2.112); PARACETAMOL (2.3); MITOMICINA C (2.207); CLORANFENICOL (2.210); FUROSEMIDA (2.213) E SUPROFENO (2.216).

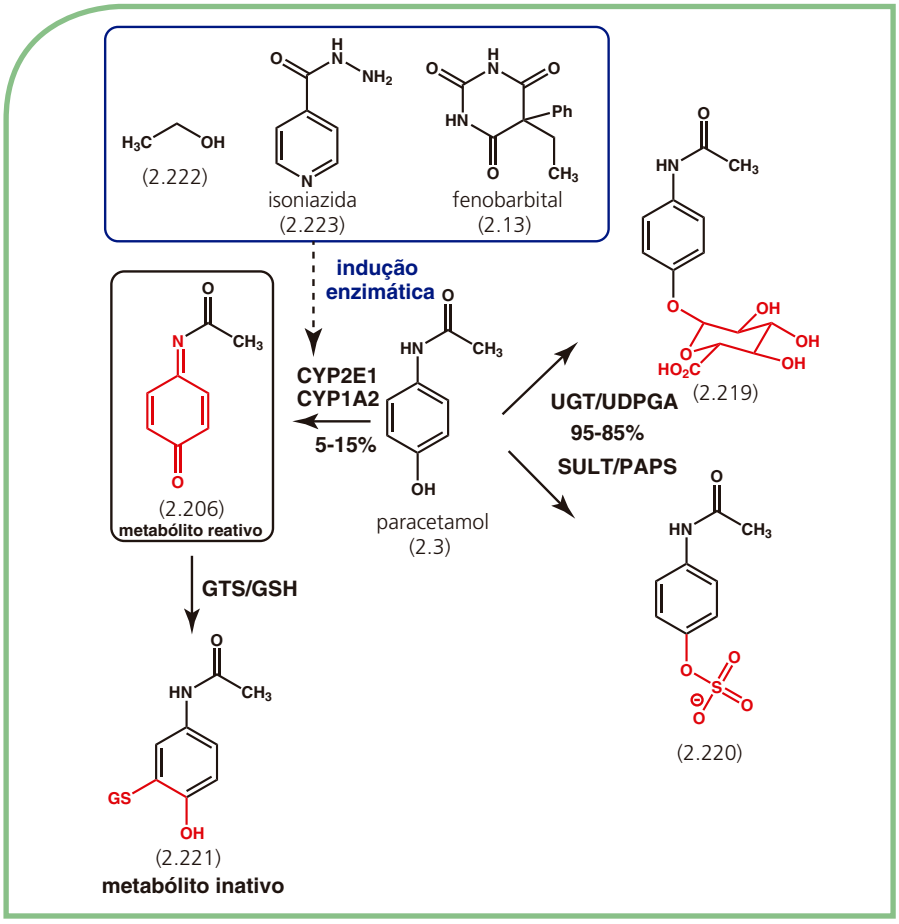


FIGURA **2.52** ▶ METABOLISMO DO PARACETAMOL (2.3): FORMAÇÃO DE METABÓLITOS INATIVOS (2.219 E 2.220) POR REAÇÕES DE FASE 2 E DO METABÓLITO REATIVO (2.206) POR AÇÃO OXIDATIVA DA CYP2E1 (INDUZIDA POR ETANOL, ISONIAZIDA E FENOBARBITAL) E CYP1A2.

As respostas idiossincráticas ao tratamento com o tuberculostático isoniazida (2.223) são associadas a transformações metabólicas, que culminam na geração do intermediário reativo 2.242 (Figura 2.55). A subunidade hidrazida, considerada toxicofórica, é acetilada por ação de *N*-acetiltransferases (NAT), gerando o metabólito 2.238, que é hidrolisado por amidases no ácido nicotínico 2.239 e na acetil-hidrazina 2.240 (Figura 2.55). Este metabólito é oxidado por diferentes isoenzimas CYP, gerando o aza-derivado 2.241, que se decompõe liberando nitrogênio molecular (N_2) e formando a espécie eletrofílica 2.242, capaz de ligar-se covalentemente a proteínas do hepatócito, promovendo necrose hepática.[50]

IMPORTÂNCIA DO METABOLISMO NO DESENHO DE FÁRMACOS

Conforme mencionado, o estudo do metabolismo de fármacos é uma etapa imprescindível no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos. A previsão e a caracterização do perfil metabólico de um novo fármaco, ainda nas etapas iniciais do processo de descoberta, tem sido proposta como alternativa para minimizar as chances de insucesso ao longo da cadeia de inovação em fármacos e medicamentos. O estudo precoce permite antecipar a estabilidade metabólica e identificar os eventuais sítios suscetíveis às transformações de fase 1 e fase 2. Uma vez caracterizados os sítios lábeis e resisten-

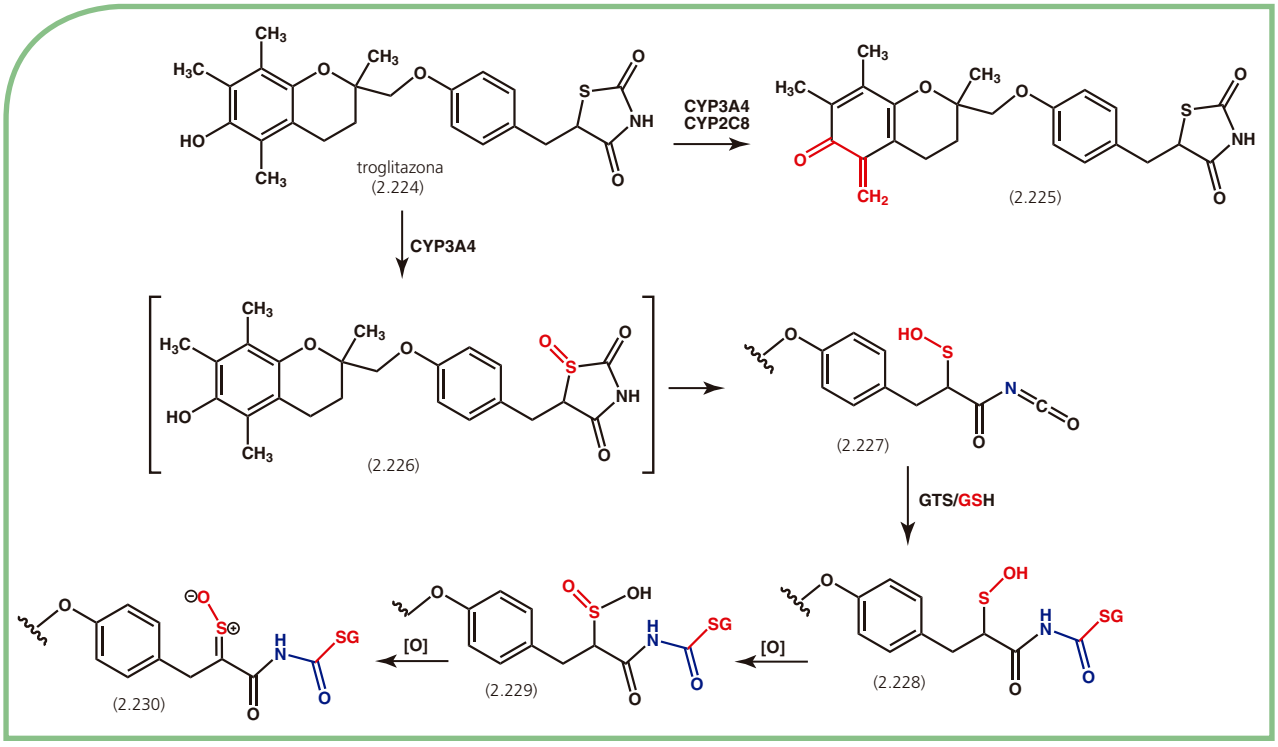


FIGURA **2.53** ▶ METABOLISMO DA TROGLITAZONA E GERAÇÃO DE METABÓLITOS REATIVOS (2.224).

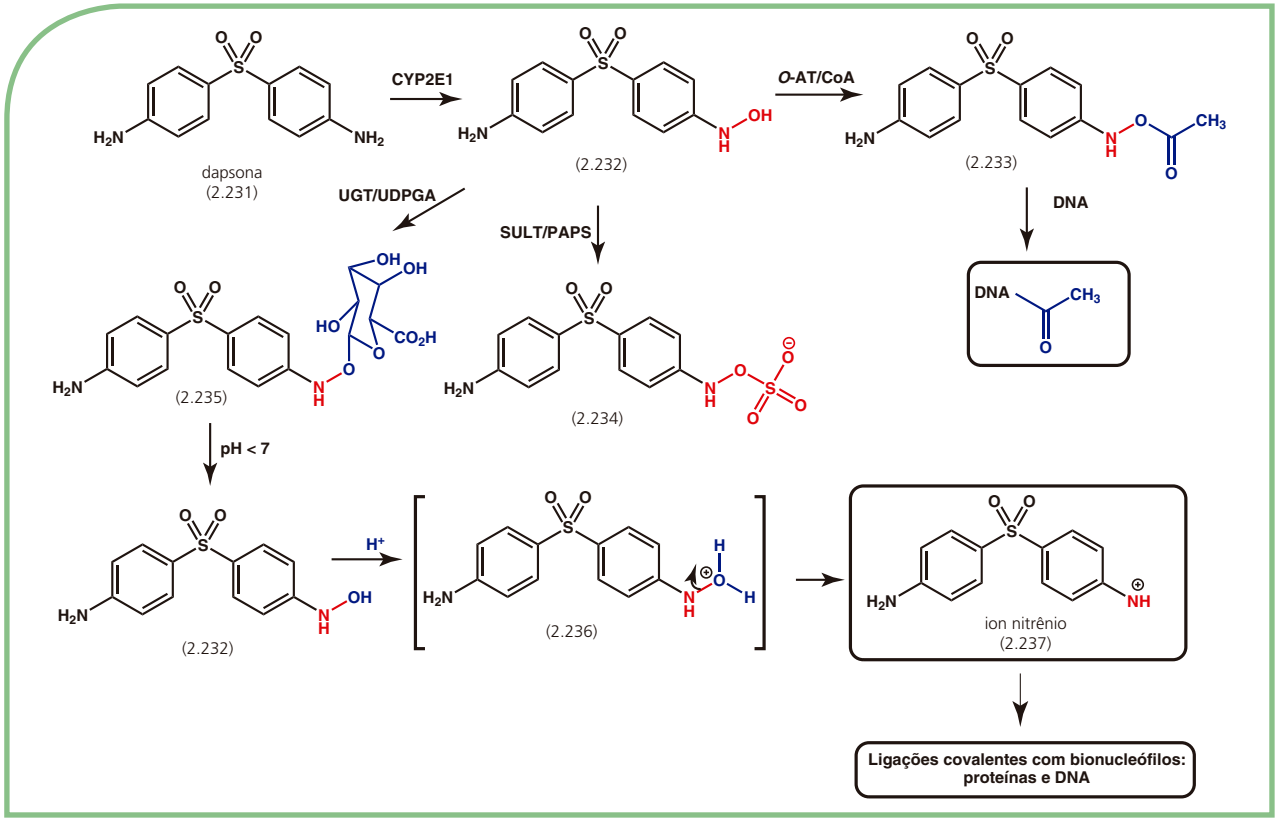


FIGURA **2.54** ▶ METABOLISMO DA DAPSONA (2.231) E SEUS METABÓLITOS REATIVOS (2.233 E 2.237).

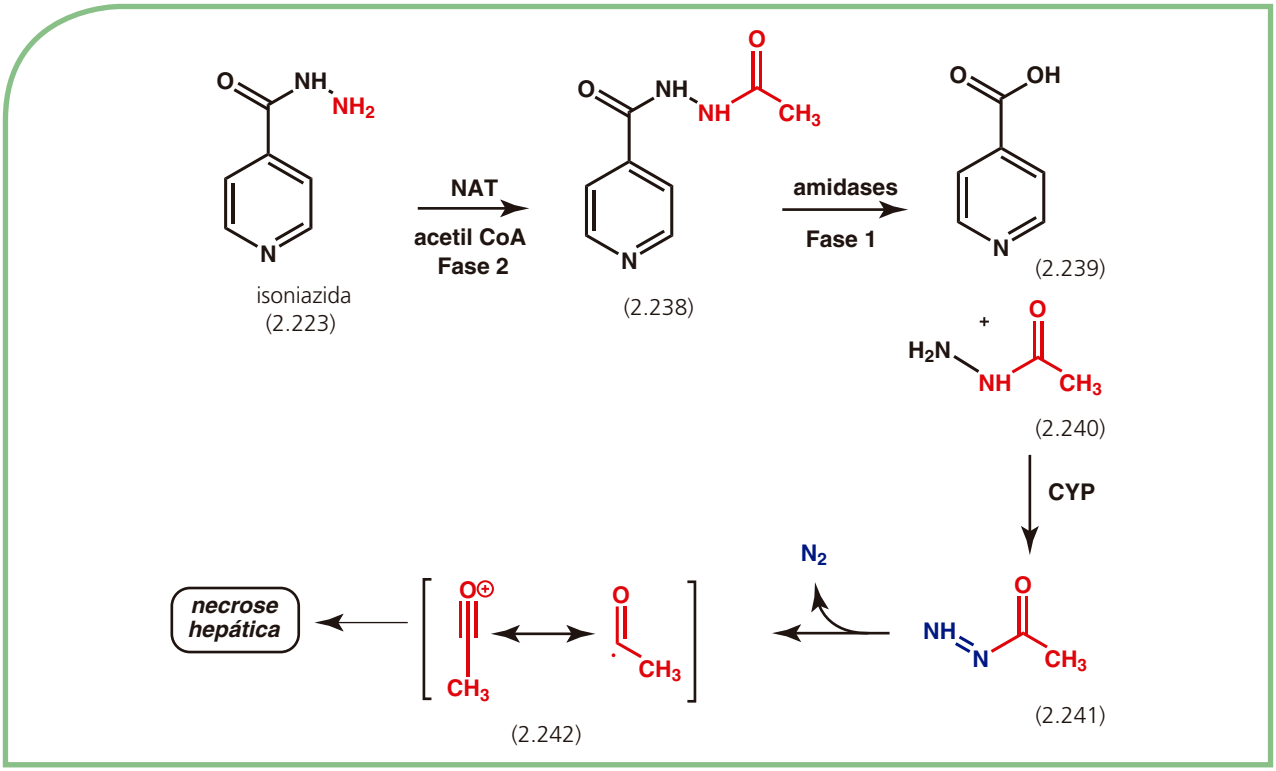


FIGURA **2.55** ▶ METABOLISMO DA ISONIAZIDA (2.223) E SEU METABÓLITO REATIVO (2.242).

tes às diferentes etapas metabólicas, é possível interferir racionalmente no processo, desenhando novos compostos que possuam *clearance* e meia-vida mais adequada à indicação clínica do fármaco. Outrossim, esses estudos permitem identificar a formação de metabólitos reativos, antecipando perfil de toxicidade futura. A caracterização dos complexos enzimáticos e das isoenzimas envolvidas, com a determinação do papel de indutores e inibidores enzimáticos no metabolismo do fármaco ou protótipo em estudo, constitui etapa singular para antecipar eventuais interações medicamentosas, quando da aprovação do composto em desenvolvimento. Portanto, as informações acumuladas ao longo de tais estudos são essenciais no processo de desenho de novos fármacos ou em sua otimização. Alguns exemplos selecionados serão comentados a seguir.

A tolbutamida (2.243), hipoglicemiante oral de primeira geração, foi desenvolvida como fármaco secretagogo de curta duração ($t_{½}$ = 5,9 h) e elevada taxa de depuração (Cl = 0,22 mL/min/Kg). A reduzida meia-vida é coerente com a presença de subunidade lábil ao metabolismo oxidativo de fase 1, através de etapa de hidroxilação benzílica catalisada majoritariamente pela CYP2C9 (2.244; Figura 2.56).[51] Considerando sua indicação terapêutica para o tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2), e dado o caráter crônico da doença, o desenvolvimento de um novo análogo de longa meia-vida constitui etapa crítica para a maior adesão do paciente ao tratamento. Dessa forma, a troca bioisostérica da metila benzílica (CH_3) pelo átomo de cloro (Cl) foi proposta, visando bloquear o principal sítio lábil ao metabolismo, resultando no desenvolvimento da clorpropamida (2.245).[52] A eliminação do sítio metabolicamente lábil assegurou estabilidade metabólica ao novo análogo, permitindo o desenvolvimento de fármaco hipoglicemiante de longa duração ($t_{½}$ = 33 h) e baixa taxa de depuração (Cl = 0,030 mL/min/Kg) (Figura 2.56).

O desenvolvimento do fármaco β-bloqueador betaxolol (2.247) a partir do metoprolol (2.15) é outro exemplo similar de como a estabilidade metabólica pode ser alterada a partir de modificações em um ou mais sítio suscetível a transformações metabólicas.

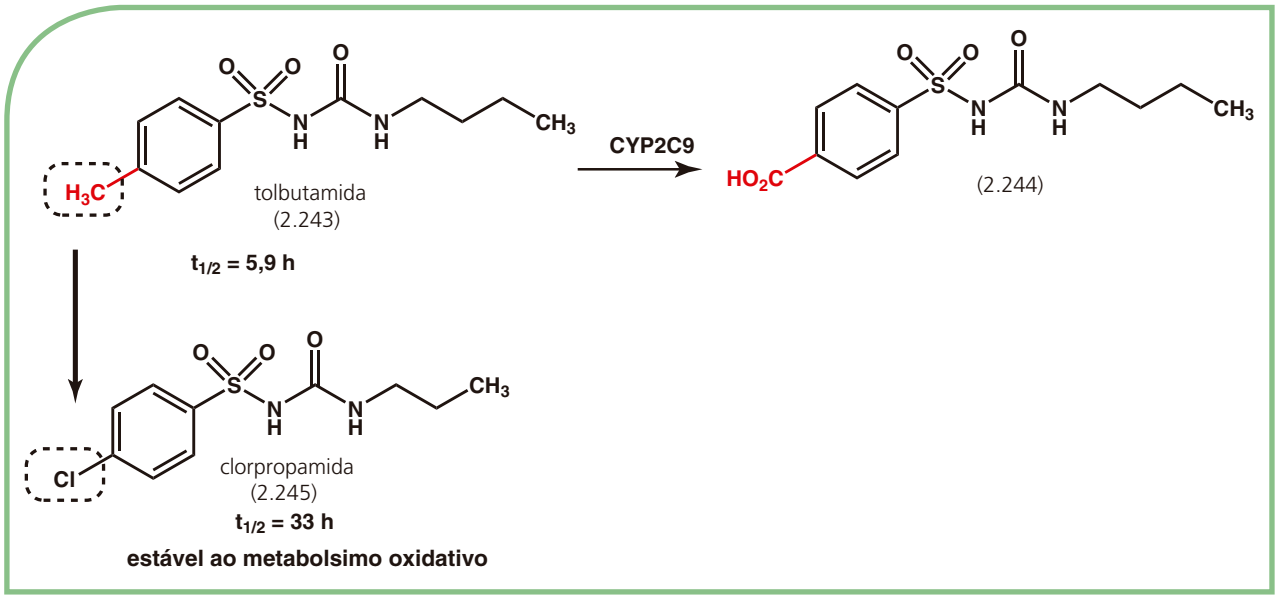


FIGURA **2.56** ▶ METABOLISMO COMPARATIVO DA TOLBUTAMIDA (2.243) E CLORPROPAMIDA (2.245).

O metoprolol (2.15) é substrato da ação catalítica da CYP2D6, que promove etapa de *O*-desmetilação, resultando no metabólito 2.246 (Figura 2.57). Como consequência, o metoprolol (2.15) possui meia-vida de 3-6 h e é alvo de metabolismo hepático de primeira passagem, comprometendo sua biodisponibilidade oral.[53] A aplicação da estratégia de homologação resultou no desenho do betaxolol (2.247), que, em face da inclusão do ciclopropano, prejudica por razões estéricas a oxidação por *O*-desalquilação. Dessa forma, o betaxolol (2.247) apresenta meia-vida superior ($t_{½}$ = 16-22 h) ao metoprolol (2.15) e menor efeito de primeira passagem (Figura 2.57).[54]

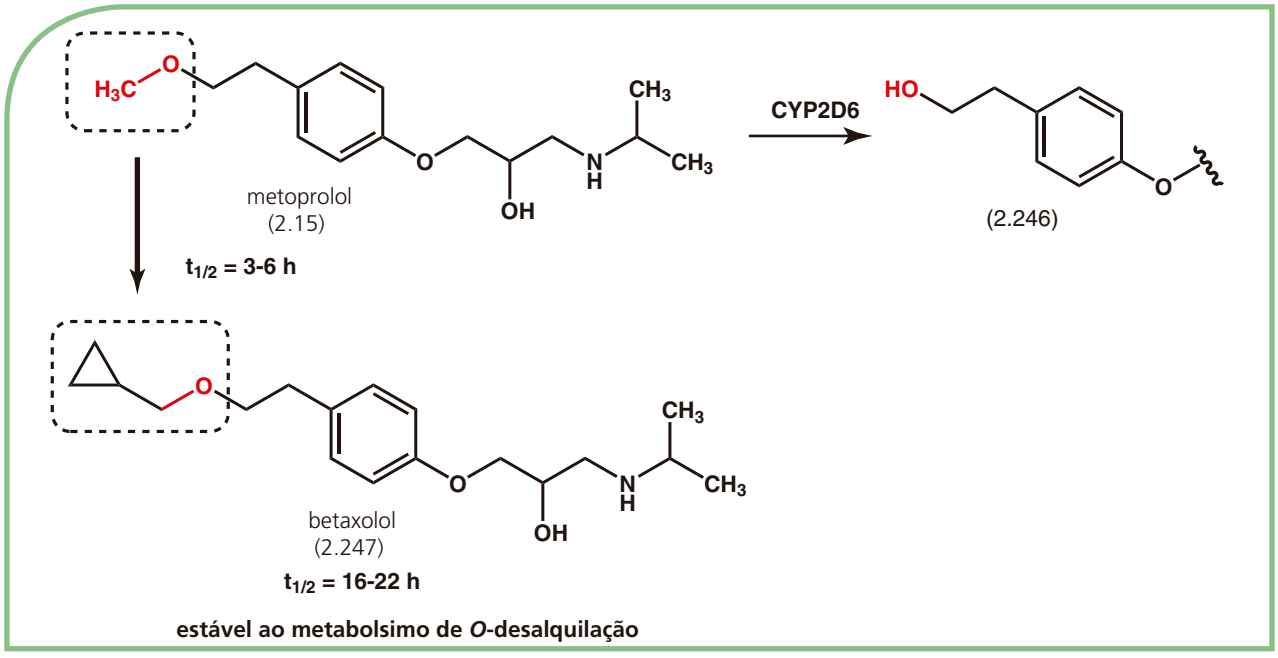


FIGURA **2.57** ▶ METABOLISMO COMPARATIVO DO METOPROLOL (2.15) E BETAXOLOL (2.247).

* A estratégia de bioisosterismo no desenho de fármacos será tratada no Capítulo 8.

A comparação entre a meia-vida dos protótipos 2.248 e 2.249, evidenciados na Figura 2.58, revela como a substituição bioisósterica divalente* entre o átomo de oxigênio (O) e o grupo NH modifica a funcionalidade química e sua consequente estabilidade metabólica. O éster 2.248 possui meia-vida de aproximadamente 1 minuto, indicando extenso metabolismo plasmático por ação de esterases. Na tentativa de melhorar o desempenho deste análogo, a amida 2.249 foi desenvolvida e possui meia-vida de 69 h, indicando nítida diferença na cinética de catálise de amidases *versus* esterases.[55]

O alpidem (2.250), fármaco ansiolítico não benzodiazepínico da classe das imidazolopiridinas, foi introduzido na terapêutica em 1991 e proscrito no ano seguinte devido à constatação de hepatotoxicidade. A detecção em fluidos biológicos de seu principal metabólito (2.251, Figura 2.59), decorrente de etapa oxidativa seguida de conjugação com glutationa, revelou as razões moleculares de sua hepatotoxicidade, decorrente da formação do intermediário óxido de areno 2.252 (Figura 2.59).[56] Esses achados viabilizaram o desenvolvimento de um análogo seguro do alpidem (2.250), planejado visando introduzir em sua estrutura sítios alternativos de metabolização. Dessa forma, foram propostas a substituição bioisostérica clássica do Cl pela CH_3 e a homologação* inferior da cadeia *N*-dipropilamina por *N*-dimetilamina, resultando no desenho do zolpidem (2.37) (Figura 2.59). Lançado em 2001, o zolpidem (2.37) é prescrito para o tratamento da insônia, apresenta rápida ação e curta duração, decorrente de seu eficiente metabolismo por oxidação benzílica, catalisada pelas enzimas CYP3A4 e álcool desidrogenase (ADH) (Figura 2.59).[57]

* A estratégia de homologação no desenho de fármacos será tratada no Capítulo 8.

A indometacina (2.254), fármaco anti-inflamatório não esteroide, foi descoberta na década de 1960 e apresenta vários efeitos adversos, incluindo polineuropatia tóxica, neutropenia, trombocitopenia, psicose, depressão e vertigem. A observação de que seu principal metabólito de fase 1 (2.255), formado através de reações de *O*-desmetilação e hidrólise,[58] apresenta semelhança estrutural com o metabólito da serotonina (5-HT, 2.256), o ácido 5-hidroxi-indolil acético (2.257), levou à hipótese de que seus efeitos adversos sobre o sistema nervoso central pudessem decorrer de modulação da via serotoninérgica (Figura 2.60). A fim de desenvolver um anti-inflamatório isento dos efeitos adversos da indometacina, foi proposto o desenho de um novo análogo no qual os principais sítios de metabolização identificados em 2.254 estivessem bloqueados. Desta forma, o grupo metoxila (OCH_3) foi substituído por seu bioisóstero monovalente flúor (F) e o indol substituído pelo sistema indeno, resultando no desenho do sulindaco (2.258), cujo metabolismo de fase 1 parece depender exclusivamente de etapas de redução ou oxidação da subunidade metilsulfóxido (CH_3-SOR) (Figura 2.60).[59]

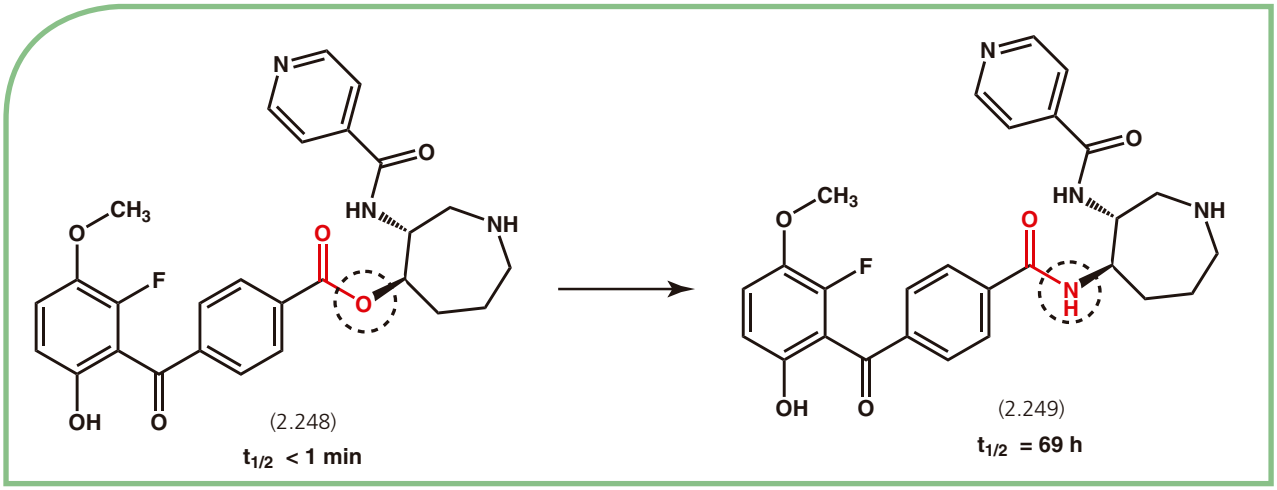


FIGURA **2.58** ▶ MEIA-VIDA COMPARATIVA DO ÉSTER 2.248 E AMIDA 2.249.

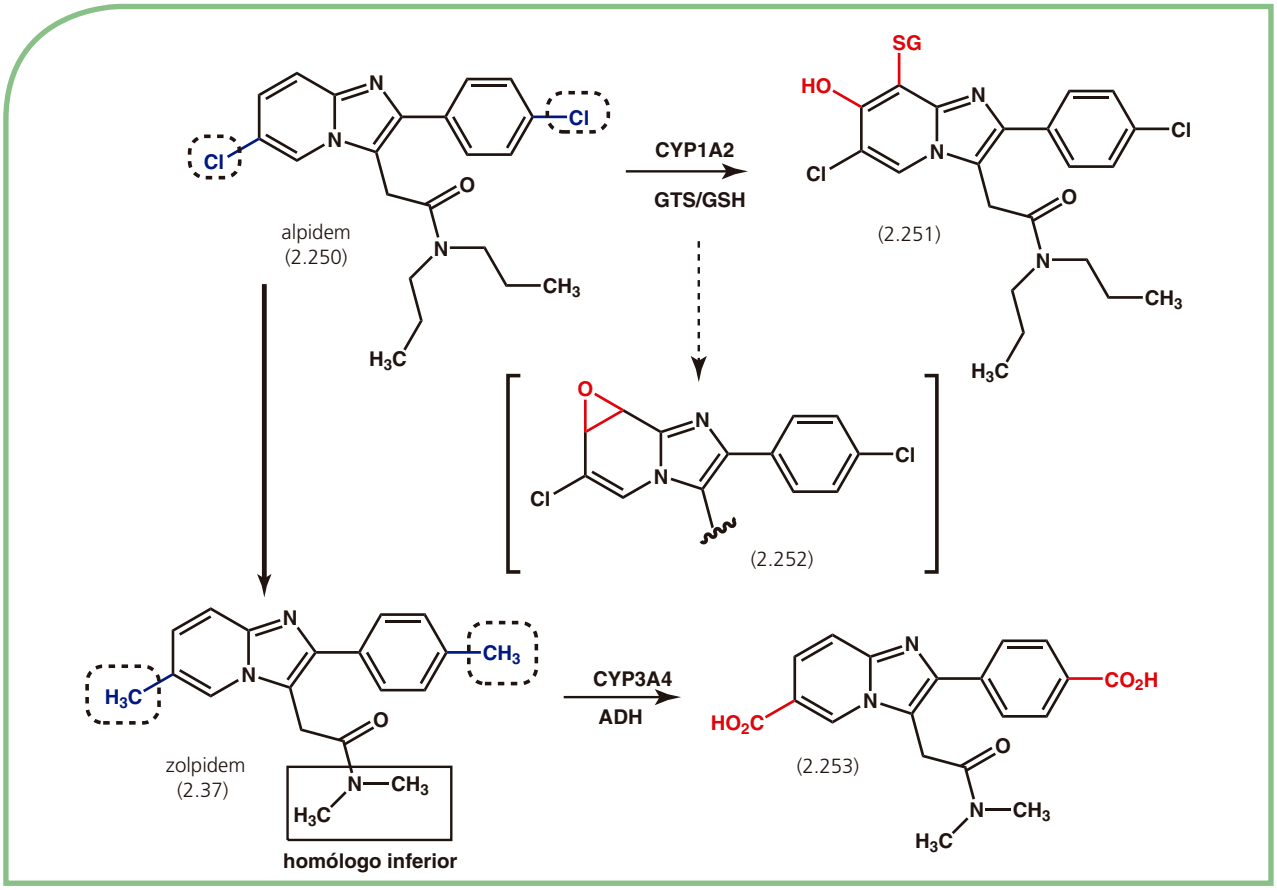


FIGURA **2.59** ▶ METABOLISMO COMPARATIVO DO ALPIDEM (2.250) E ZOLPIDEM (2.37).

INDUÇÃO E INIBIÇÃO DAS ISOENZIMAS CYP

Os fenômenos de indução e inibição enzimática, quando aplicados às enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos, resultam no aumento ou diminuição, respectivamente, da concentração plasmática de um determinado fármaco. Essa variação na concentração plasmática pode comprometer o efeito terapêutico – situação na qual a concentração plasmática fica abaixo daquela necessária para a resposta terapêutica – ou pode desencadear efeitos adversos/tóxicos, decorrentes do aumento da concentração plasmática, ultrapassando a janela terapêutica – definida como área entre a dose eficaz mínima e a dose máxima permitida. Embora esses fenômenos se apliquem às enzimas de fase 1 e fase 2, considerando sua relevância clínica no processo metabólico catalisado por enzimas oxidativas, serão comentados a seguir a aplicação dos fenômenos de indução e inibição enzimática sobre o principal complexo oxidativo de fase 1, isto é, enzimas CYP450.

A indução enzimática é caracterizada pelo aumento da quantidade e/ou atividade de enzimas metabólicas e resulta na diminuição da meia-vida do fármaco. Esse fenômeno foi primeiramente descrito em pacientes tratados com fenobarbital (2.23, Figura 2.61), demonstrando a capacidade deste fármaco em atuar como autoindutor enzimático,[60] acelerando seu metabolismo e resultando em comprometimento do efeito anticonvulsivante esperado, haja vista a rápida diminuição da concentração plasmática do fármaco. Outros fármacos podem atuar como indutores das isoenzimas CYP[61] e alguns exemplos encontram-se ilustrados na Figura 2.61.

A inibição enzimática é caracterizada pela diminuição da atividade catalítica de enzimas metabolizadoras, com consequente aumento da meia-vida e da concentração

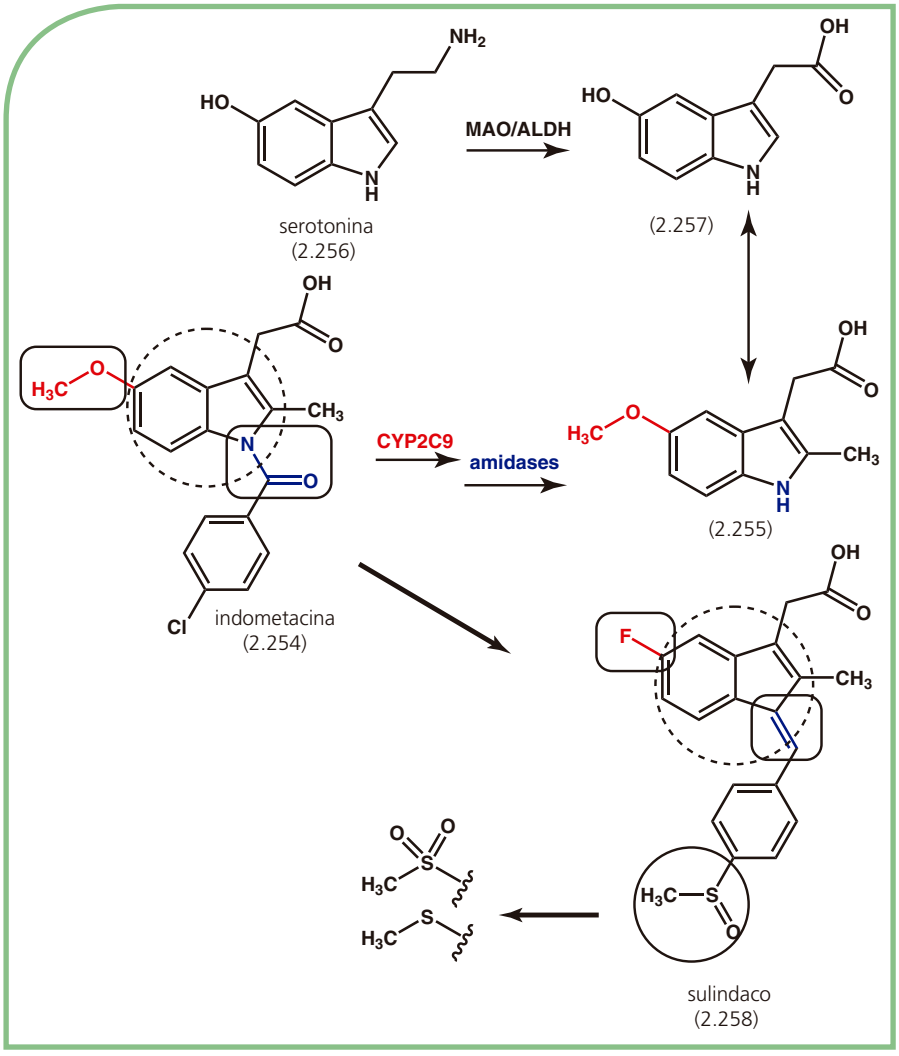


FIGURA 2.60 ▶ DESENHO DO SULINDACO (2.258) A PARTIR DO CONHECIMENTO DO METABOLISMO DA INDOMETACINA (2.254).

plasmática do fármaco. Frequentemente resulta no aumento da incidência de efeitos adversos e/ou tóxicos, que dependerão da capacidade de ativação de vias metabólicas alternativas aquela inibida e do índice terapêutico.

Vários fármacos são descritos como inibidores das isoenzimas de CYP450, e o processo de inibição pode ocorrer de forma reversível ou irreversível.[62]

Entre os inibidores reversíveis de CYP, encontram-se cimetidina (2.261), diltiazem (2.20), quinidina (2.16) e fluconazol (2.262). Esses inibidores apresentam capacidade de efetuar coordenação com o átomo de Fe (sítio ácido de Lewis), encontrado na unidade Fe-heme do CYP450, prevenindo sua atividade oxidativa (Figura 2.62).

Os inibidores irreversíveis das isoenzimas de CYP450 ligam-se à proteína através de ligações covalentes com os resíduos de aminoácidos da apoproteína, ou de fortes coordenações com unidade prostética da enzima (i.e., grupo heme). A paroxetina (2.73) é um exemplo clássico de inibidor da CYP2D6, mediante formação do intermediário carbeno 2.265 (Figura 2.63), resultando em forte coordenação com o átomo de ferro da unidade prostética.[63]

Em linhas gerais, a capacidade de um ligante formar ligações covalentes com o CYP está diretamente relacionada à habilidade da própria enzima em transformá-lo em metabólito eletrofílico. Entre os fármacos capazes de inibir irreversivelmente uma ou mais

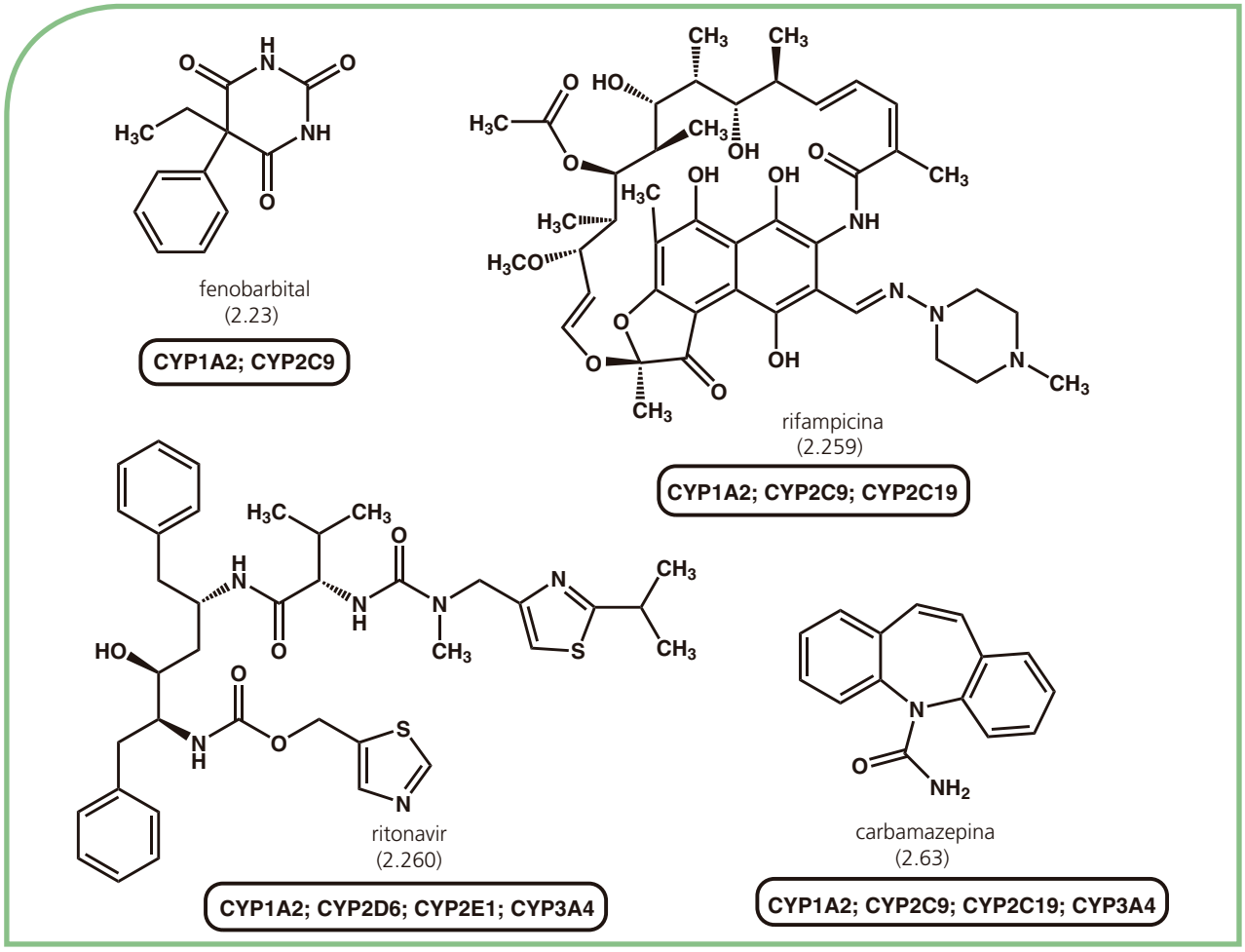


FIGURA 2.61 ► EXEMPLOS DE FÁRMACOS INDUTORES DAS ISOENZIMAS CYP: FENOBARBITAL (2.23); RIFAMPICINA (2.259); RITONAVIR (2.260) E CARBAMAZEPINA (2.63).

isoenzimas CYP encontram-se cloranfenicol (2.210; Figura 2.64), etinilestradiol (2.267; Figura 2.65) e efavirenz (2.271; Figura 2.66).

O cloranfenicol (2.210), ao sofrer hidroxilação α-heteroátomo catalisada pela CYP3A4 e CYP2C19, é convertido ao metabólito α-cloroidrina (2.211), que, por meio da perda de ácido clorídrico, leva à formação do cloreto de acila (2.212), o qual interage com a enzima (CYP3A4 e CYP2C19), promovendo sua acilação (Figura 2.64).[64]

O etinilestradiol (2.267), hormônio estrogênio sintético usado como princípio ativo de contraceptivos orais, epoxidado em nível da subunidade acetileno, conduz ao metabólito 2.268, gerando o cátion vinílico 2.269, que interage de forma covalente com a proteína, formando o aducto 2.270 (Figura 2.65).[65]

De forma análoga, foi demonstrado que o 8-hidroxi-evafirenz (2.273), obtido por hidroxilação aromática catalisada pela CYP2B6, é substrato das isoenzimas CYP2C9 e CYP2C19, que oxidam o fenol ao metabólito iminoquinona (2.274), promovendo a alquilação da proteína[66] (2.275; Figura 2.66).

Dada a possibilidade de toxicidade ou perda de eficácia terapêutica associada aos fenômenos de inibição e indução das enzimas relacionadas ao metabolismo de fármacos, particularmente do complexo enzimático CYP450, a determinação do potencial inibidor ou indutor de um fármaco é condição *sine qua non* para prever eventuais interações medicamentosas, assegurando seu uso seguro.

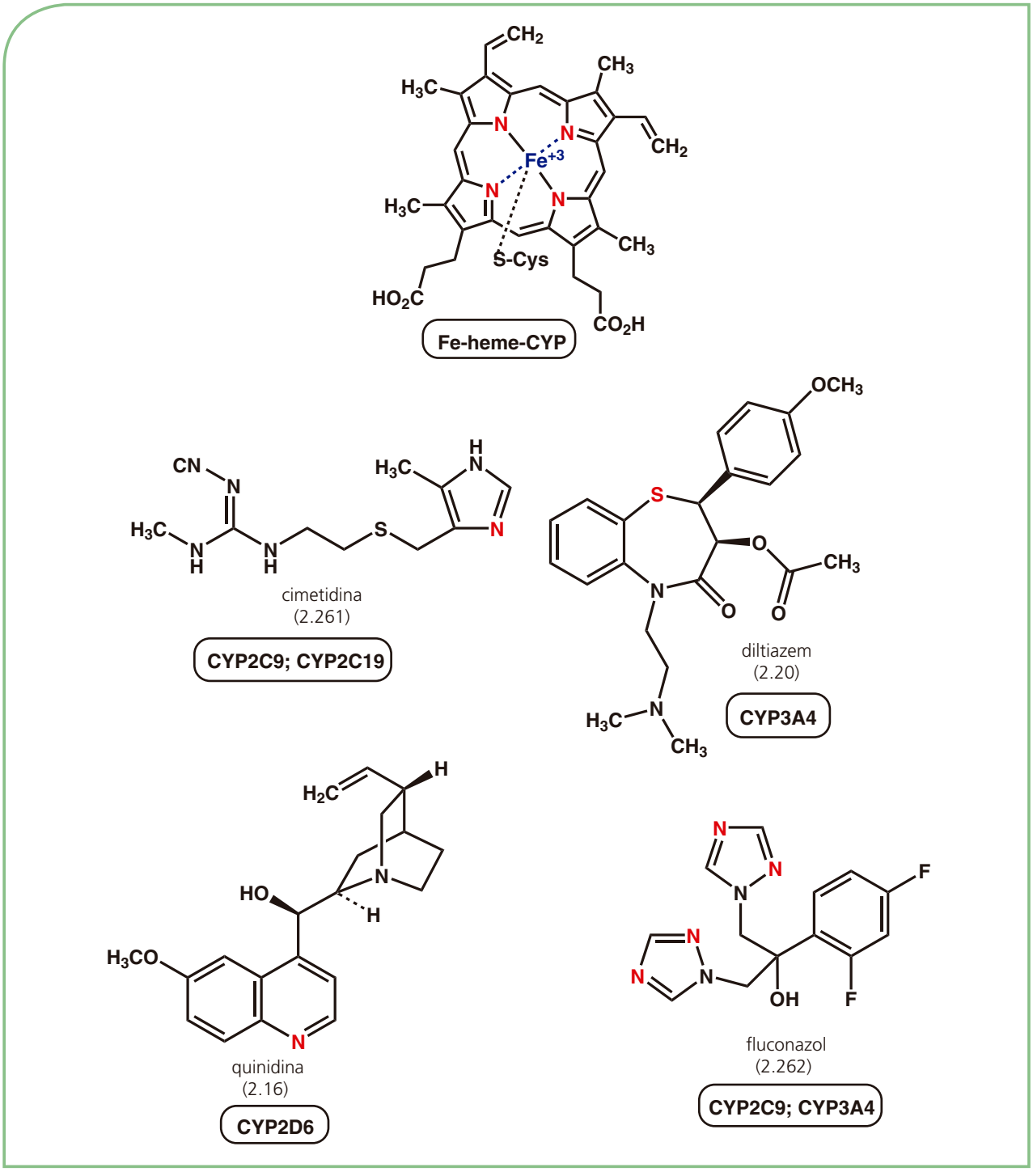


FIGURA **2.62** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS INIBIDORES REVERSÍVEIS DE ISOENZIMAS CYP: CIMETIDINA (2.261); DILTIAZEM (2.20); QUINIDINA (2.16) E FLUCONAZOL (2.262).

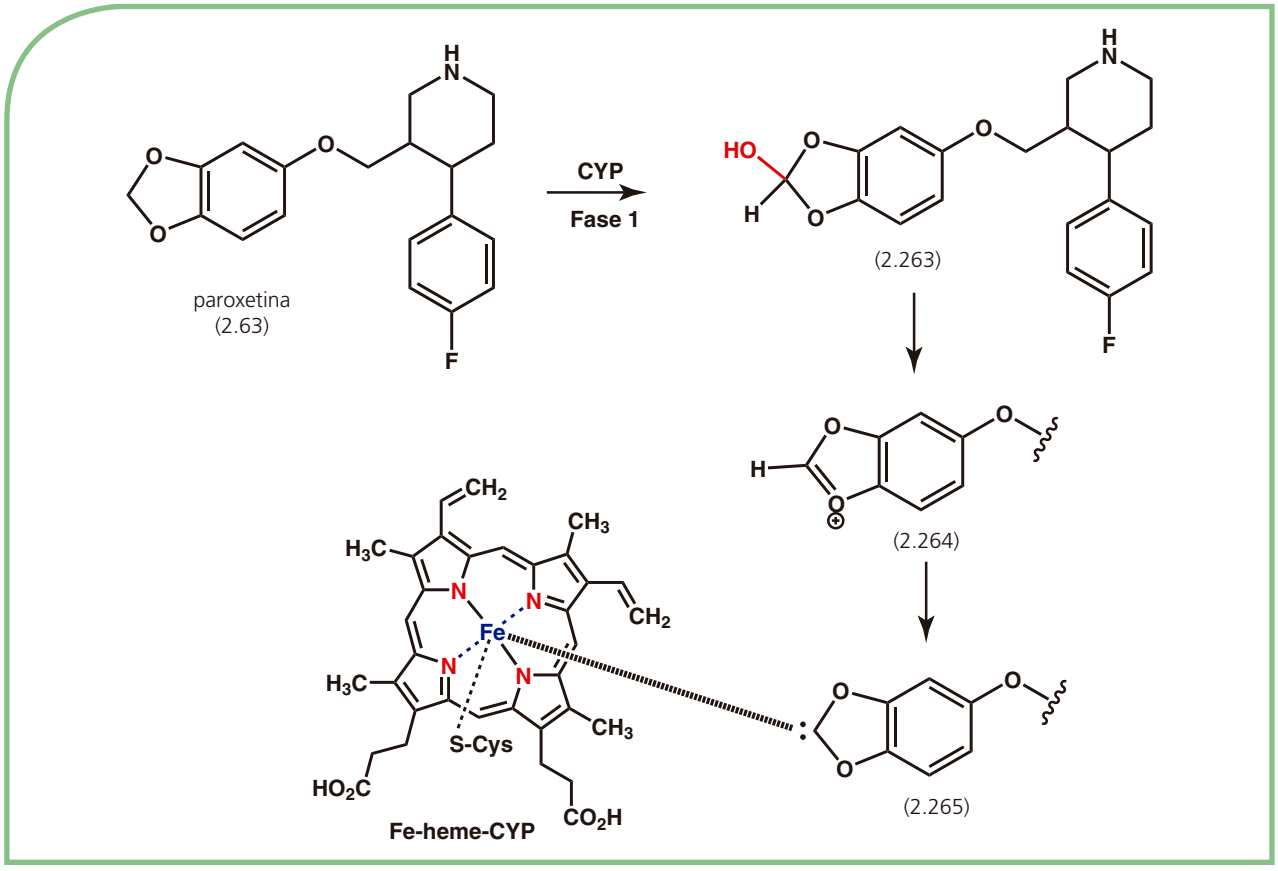


FIGURA **2.63** ▶ MECANISMO DE INIBIÇÃO DE CYP PELA PAROXETINA (2.73) VIA FORMAÇÃO DO CARBENO **2.265.**

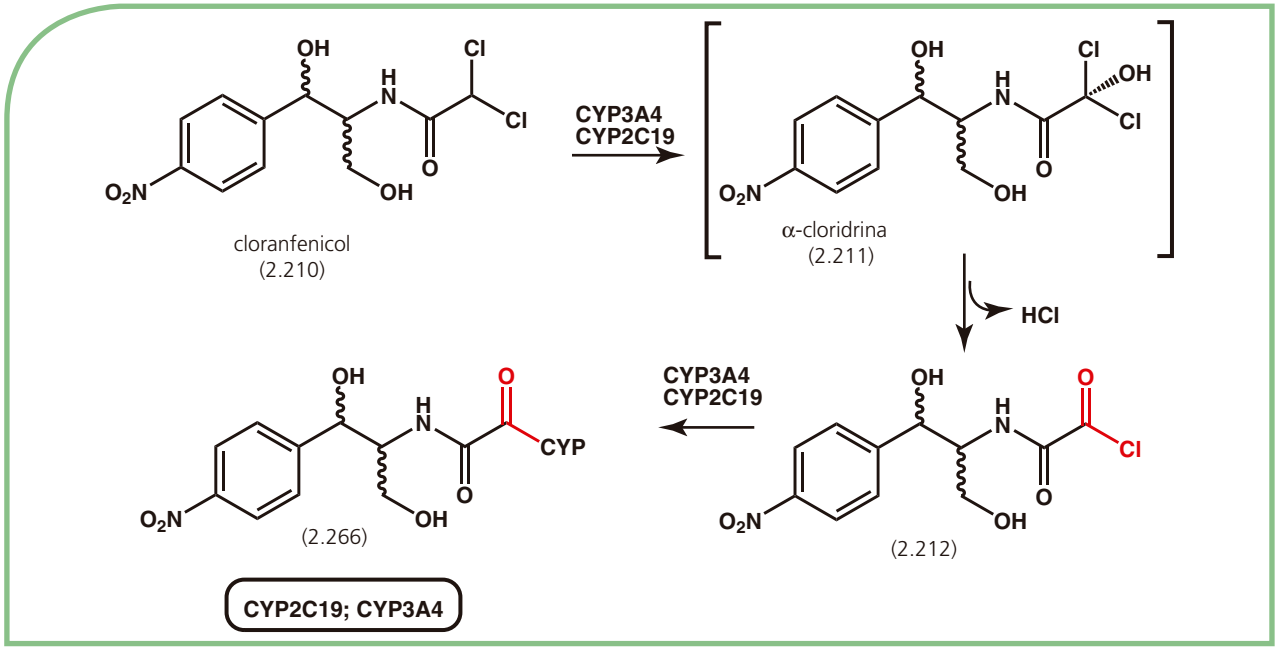


FIGURA **2.64** ▶ CLORANFENICOL (2.210) INIBIDOR IRREVERSÍVEL DE CYP.

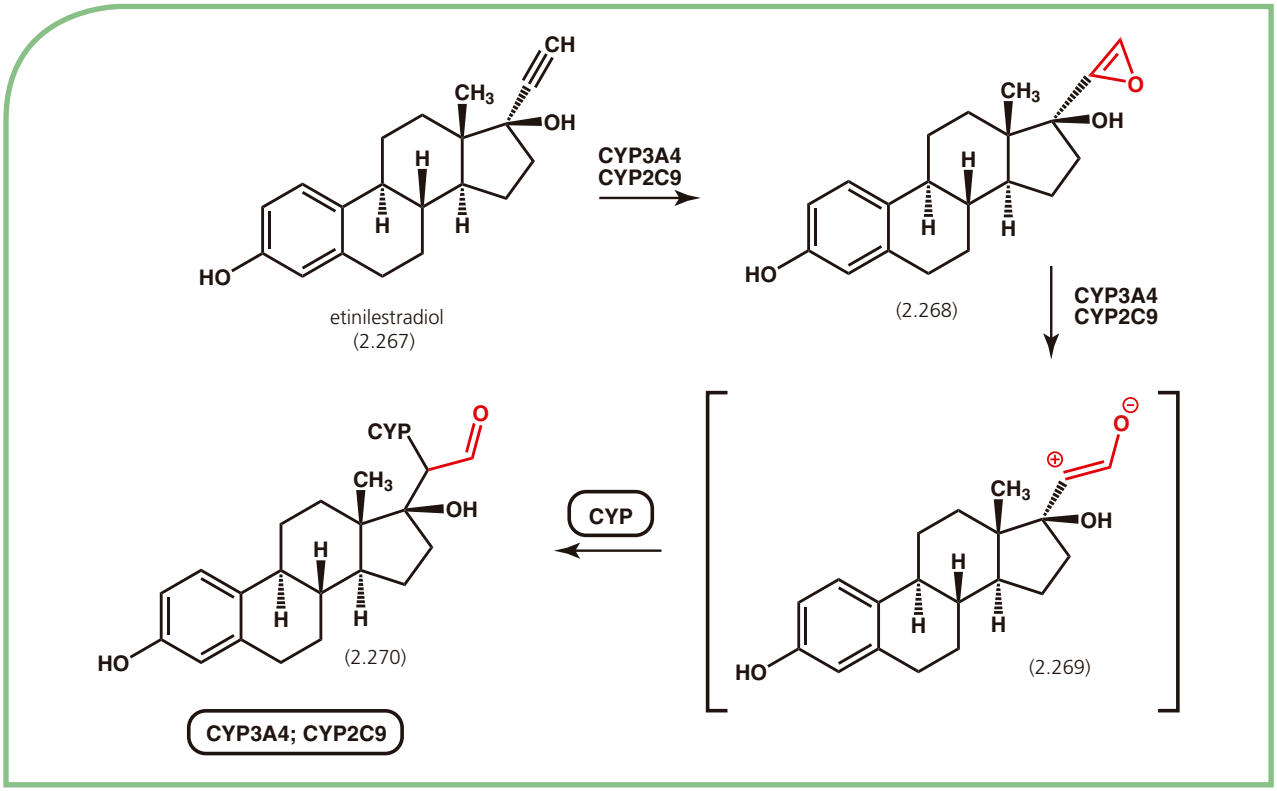


FIGURA **2.65** ▶ ETINILESTRADIOL (2.267) INIBIDOR IRREVERSÍVEL DE CYP.

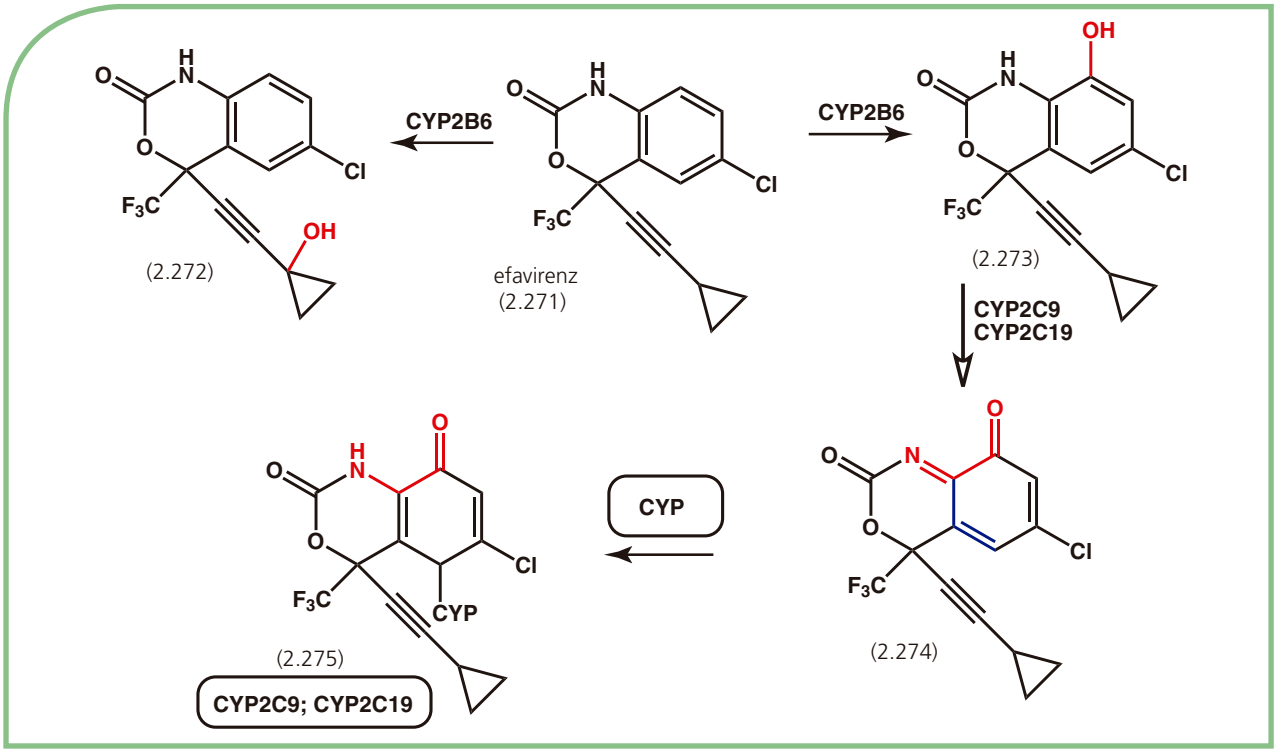


FIGURA **2.66** ▶ EFAVIRENZ (2.271), INIBIDOR IRREVERSÍVEL DE CYP.

PREVISÃO DO METABOLISMO *IN SILICO*

O estudo do metabolismo dos fármacos é essencial para a completa compreensão das razões moleculares de suas ações (um esquema resumido do metabolismo dos fármacos está exposto na Figura 2.67). Segundo a concepção mais atual da química medicinal, a chave para o sucesso no desenvolvimento de um novo fármaco consiste em minimizar os fatores imprevisíveis desta molécula, tentando predizer seu comportamento ao longo da biofase, incluindo interações com outros xenobióticos (p. ex., fármacos e alimentos). Neste cenário, cresce a necessidade de investigar as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) nas etapas mais iniciais do processo de descoberta e caracterização do perfil farmacológico de um novo protótipo candidato a fármaco, de modo a antecipar eventuais limitações de cunho farmacocinético e de toxicidade, e aumentar a previsibilidade de seu futuro emprego terapêutico. Este desafio vem sendo enfrentado por meio do crescente emprego de diferentes metodologias *in silico* de avaliação do perfil farmacocinético e toxicológico,[67,74] incluindo absorção gastrintestinal, metabolismo, permeação hematencefálica e toxicidade, que necessitam de validação posterior em modelos biomiméticos *in vitro* e, em última instância, em modelos *in vivo*.

Revisões sobre previsão de propriedades ADME *in silico* estão disponíveis na literatura.[67-81] Entretanto, exemplificaremos, usando a estrutura de um fármaco conhecido (p. ex., zolpidem; 2.37) e de um composto-protótipo (p. ex., LASSBio-294; 2.276), o uso de alguns programas computacionais livres para fins de previsão metabólica:

1. SMARTCyp Web Service (http://www.farma.ku.dk/smartcyp/index.php);
2. MetaPrint2D-React: metabolic product predictor (http://www-metaprint2d.ch.cam.ac.uk/metaprint2d-react/about.html);
3. MetaPred: A webserver for the Prediction of Cytochrome P450 Isoform responsible for Metabolizing a Drug Molecule (http://crdd.osdd.net/oscadd/metapred/singleSubmit.php);

O SMARTCyp é um programa *on-line* gratuito, desenvolvido por pesquisadores do Departamento de química medicinal da Universidade de Copenhagen (Dinamarca), com a primeira versão disponibilizada em 2006 e a última em 2013.[82,83] Constitui ferramenta de predição dos sítios estruturais lábeis ao metabolismo oxidativo catalisado por CYP sem, no entanto, fornecer informações sobre os metabólitos formados. De fácil interface, o programa permite o desenho da molécula-alvo e a submissão do cálculo para

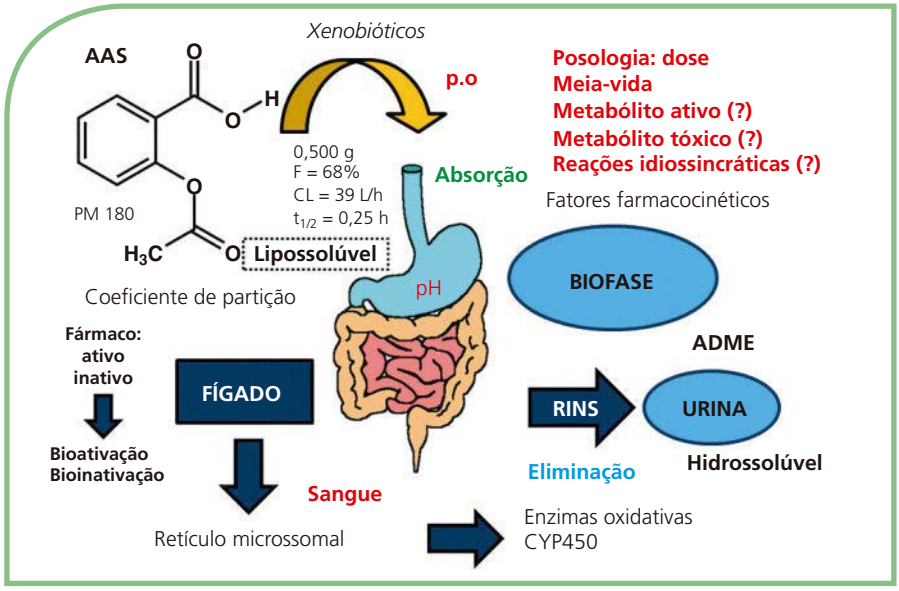


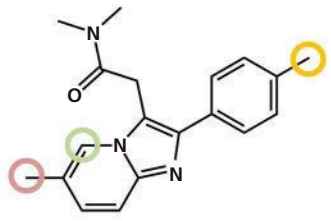
FIGURA **2.67** ▶ ESQUEMA SUMÁRIO DO METABOLISMO DE FÁRMACOS.

predição da reatividade metabólica *on-line*. Os resultados são apresentados na forma de tabela e analisados com base em quatro parâmetros: pontuação (*score*), energia de ativação (E = KJ/mol), acessibilidade e área de superfície acessível ao solvente (SASA).[66,67] Conforme ilustrado na Figura 2.68, o uso do programa permite ranquear as três posições mais suscetíveis à oxidação, identificadas por meio de valores mais baixos de *score*, que indicam a maior probabilidade da reação metabólica e corresponde a valores de energia de ativação (E) menores. O parâmetro acessibilidade define a distância topológica relativa de um átomo a partir do centro da molécula em análise. Varia de 0,5 (indicativo do átomo central da molécula) a 1,0 (relativo ao átomo terminal). Quanto mais próximo de 1,0, menor efeito estérico na proximidade do átomo a ser oxidado é esperado, resultando em maiores valores de SASA. A aplicação do programa para predição da reatividade do metabolismo oxidativo do zolpidem (2.37) e do protótipo LASSBio-294 (2.276) foi condizente com os dados experimentais descritos na literatura.[84,85]

O MetaPrint2D é uma plataforma *on-line* para predição dos sítios lábeis ao metabolismo oxidativo de fase 1 (MetaPrint 2D) e para determinação das transformações metabólicas envolvidas (oxidativa e de conjugação), incluindo a previsão das estruturas dos metabólitos (MetaPrint2D-React).[7] Desenvolvido por parceria entre pesquisadores da Universidade de Cambridge e da AstraZeneca, o programa permite o desenho de

Resultado do SMARTCyp versão 2.4.2

A

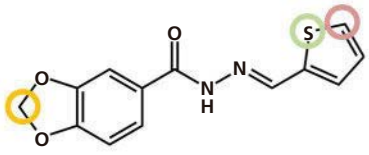


Padrão *CYP2C* *CYP2D6*

1: Molécula dos componentes do ChemDoodle Web

Rank	Átomo	Pontuação	Energia	Acessibilidade	2DSASA
1	C. 22	55,82	66,4	1	64,6
2	C. 23	55,9	66,4	1	62,54
3	C. 4	60,68	68,2	0,8	27,88
4	C. 14	65,52	75,9	1	59,44
5	C. 3	65,72	74,1	0,9	29,38
6	C. 10	69,63	75,9	0,7	16,72
7	C. 17	74,16	80,8	0,7	26,05
8	C. 18	78,72	86,3	0,8	29,38
9	C. 1	78,89	86,3	0,8	25,21
10	N. 13	82,31	89,6	0,9	2,17
11	N. 6	86,44	92,1	0,7	1,6

B



Padrão *CYP2C* *CYP2D6*

1: Molécula dos componentes do ChemDoodle Web

Rank	Átomo	Pontuação	Energia	Acessibilidade	2DSASA
1	C. 8	38,75	48,5	1	43,67
2	C. 18	59,94	69,4	1	36,47
3	S. 19	60,71	70,0	0,91	50,43
4	C. 3	67,28	74,1	0,73	25,05
5	C. 17	68,65	78,1	1	36,14
6	C. 16	69,53	78,1	0,91	32,35
7	C. 4	73,19	80,8	0,82	26,69
8	C. 1	74,11	80,8	0,73	21,8
9	C. 14	79,56	86,3	0,73	22,93
10	N. 12	84,67	89,6	0,55	14,13
11	C.5	991,41	999	0,91	7,91

FIGURA **2.68** ▶ PREDIÇÃO DOS SÍTIOS ESTRUTURAIS LÁBEIS DO ZOLPIDEM (2.37; **A**) E LASSBio-294 (2.276; **B**) FRENTE AO METABOLISMO OXIDATIVO CATALISADO POR CYP, DETERMINADO USANDO O PROGRAMA SMARTCYP VERSÃO 2.4.2.

estruturas e a consulta pelas regiões de maior predisposição metabólica *on-line*, através de análise estatística de transformações metabólicas conhecidas e relatadas na literatura científica. Os resultados são apresentados na forma de esquemas de cores (Figura 2.69). As cores sobre os átomos indicam sua ocorrência normalizada (do inglês, *normalised occurrence ratio,* NOR), com variação de 0 a 1. Valores elevados de NOR indicam maior frequência do átomo ou grupo selecionado no banco de dados de reações metabólicas descritas na literatura. O valor de NOR não indica a probabilidade de uma determinada transformação metabólica ocorrer. Porém, partindo da premissa que o substrato será metabolizado, o valor de NOR indica a probabilidade relativa de que o metabolismo ocorra em um determinado grupo em detrimento dos demais.

Aplicados para a previsão *in silico* do metabolismo do zolpidem (2.37) e do protótipo LASSBio-294 (2.276), o MetaPrint2D e MetaPrint2D-React predizem a possibilidade de metabolismo em posições onde experimentalmente (*in vitro* ou *in vivo*) não foi observado metabolismo. Contudo, foram capazes de prenunciar a oxidação benzílica do zolpidem (Figura 2.69, **A**) e a *O*-desalquilação de LASSBio-294 (Figura 2.69, **B**).

Diferentemente dos dois programas anteriores, o MetaPred é um servidor web *on-line* gratuito, desenvolvido com base em modelos de QSAR-3D com a finalidade de predizer as isoenzimas de CYP envolvidas com o metabolismo oxidativo de um determinado substrato.[86] Curiosamente, o servidor não foi capaz de prever as isoenzimas relacionadas ao metabolismo do zolpidem (2.333) e previu a CYP3A4 como a principal responsável pelo metabolismo de LASSBio-294, divergindo do resultado obtido empregando microssoma hepático de ratos ou CYP recombinante humana.[84]

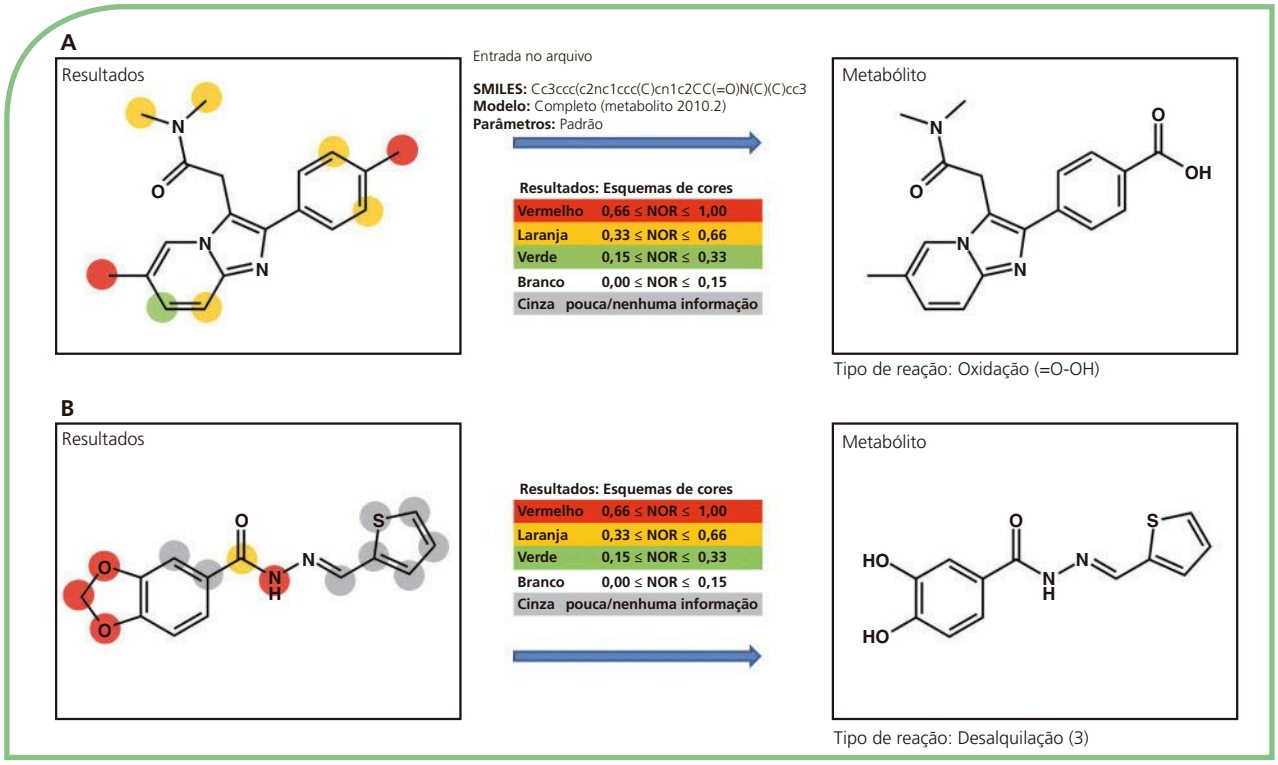


FIGURA **2.69** ▶ PREDIÇÃO DOS SÍTIOS ESTRUTURAIS LÁBEIS DO ZOLPIDEM (A) E LASSBio-294 (B) FRENTE AO METABOLISMO OXIDATIVO CATALISADO POR CYP, DETERMINADO USANDO O PROGRAMA METAPRINT2D-REACT. EM VERMELHO, REGIÃO DE MAIOR PROBABILIDADE METABÓLICA. METABÓLITO DE OXIDAÇÃO BENZÍLICA (A) DO ZOLPIDEM E *O*-DESALQUILAÇÃO (B) DE *LASSBio*-294.

REFERÊNCIAS

1. Williams DA. Drug metabolism. In: Williams DA, Lemke TL, editors. Foye's principles of medicinal chemistry. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 174-233.

2. Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. Arch Pharm Res. 2005;28(3):249-68.

3. Coleman MD. Human drug metabolism: an Introduction. Chichester: John Wiley & Sons; 2005. p. 14-56, 101-122.

4. Lin JH, Lu AY. Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development. Pharmacol Rev. 1997;49(4):403-49.

5. de Graaf C, Vermeulen NP, Feenstra KA. Cytochrome P450 in silico: an integrative modeling approach. J Med Chem. 2005;48(8):2725-55.

6. Kirchmair J, Williamson MJ, Tyzack JD, Tan L, Bond PJ, Bender A, et al. Computational prediction of metabolism: sites, products, SAR, P450 enzyme dynamics and mechanisms. J Chem Inf Model. 2012;52(3):617-48.

7. Boyer S, Zamora I. New methods in predictive metabolism. J Comput Aided Mol Des. 2002;16(5-6):403-13.

8. Jenner P, Testa B, editors. Concepts in drug metabolism. New York: M. Dekker; 1981.

9. Smith DA, Allerton C, Kalgutkar A, de Waterbeemd H, Walker DK. Clearance. In: Mannhold R, Kubinyi H, Folkers G, editors. Pharmacokinetics and metabolism in drug design. 3rd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2012. p. 81-102.

10. Barreiro EJ, Silva JFM, Fraga CAM. Noções básicas do metabolismo de fármacos. Quím Nova. 1996;19(6):641-50.

11. Zheng Y, Sun D, Sharma AK, Chen G, Amin S, Lazarus P. Elimination of antiestrogenic effects of active tamoxifen metabolites by glucuronidation. Drug Metab Dispos. 2007;35(10):1942-8.

12. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. J Pharmacol Exp Ther. 1973;187(1):185-94.

13. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. Curr Drug Metab. 2002;3(6):561-97. 11

14. McKinnon RA, Sorich MJ, Ward MB. Cytochrome P450 part 1: multiplicity and function. J Pharm Prac Res. 2008;38(1):55-7.

15. Lewis DF, Ito Y. Human CYPs involved in drug metabolism: structures, substrates and binding affinities. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010;6(6):661-74.

16. Smith HJ, editor. Smith and Williams introduction to the principles of drug design and action. 4th ed. Boca Raton: CRC Taylor & Francis; 2006. p. 1-31.

17. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. Pharmacogenetics. 1996;6(1):1-42.

18. Meunier B, de Visser SP, Shaik S. Mechanism of oxidation reactions catalysed by cytochrome P450 enzymes. Chem Rev. 2004;104(9):3947-80.

19. Lemke TL, Williams DA, editors. Foye's principles of medicinal chemistry. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 127.

20. Mancy A, Antignac M, Minoletti C, Dijols S, Mouries V, Duong NT, et al. Diclofenac and its derivatives as tools for studying human cytochromes P450 active sites: particular efficiency and regioselectivity of P450 2Cs. Biochemistry. 1999;38(43):14264-70.

21. Rydberg P, Ryde U, Olsen L. Sulfoxide, sulfur, and nitrogen oxidation and dealkylation by cytochrome P450. J Chem Theory Comput. 2008;4(8):1369-77.

22. Rittle J, Green MT. Cytochrome P450 compound I: capture, characterization, and C-H bond activation kinetics. Science. 2010;330(6006):933-7.

23. Brodie BB, Gillette JR, La Du BN. Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds. Annu Rev Biochem. 1958;27:427-54.

24. Strolin Benedetti M, Tipton KF. Monoamine oxidases and related amine oxidases as phase I enzymes in the metabolism of xenobiotics. J Neural Transm Suppl. 1998;52:149-71.

25. Strolin Benedetti M. Biotransformation of xenobiotics by amine oxidases. Fundam Clin Pharmacol. 2001;15(2):75-84.

26. Cawello W, Schweer H, Müller R, Bonn R, Seyberth HW. Metabolism and pharmacokinetics of prostaglandin E1 administered by intravenous infusion in human subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46(3):275-7.

27. Vasiliou V, Nebert DW. Analysis and update of the human aldehyde dehydrogenase (ALDH) gene family. Hum Genomics. 2005;2(2):138-43.

28. Letelier ME, Izquierdo P, Godoy L, Lepe AM, Faúndez M. Liver microsomal biotransformation of nitro-aryl drugs: mechanism for potential oxidative stress induction. J Appl Toxicol. 2004;24(6):519-25.

29. Patil SJ, Shirote PJ. Prodrug approach: an effective solution to overcome side-effects. Int J Med Pharmac Scienc. 2011;1(7):1-13.

30. Huttunen KM, Raunio H, Rautio J. Prodrugs: from serendipity to rational design. Pharmacol Rev. 2011;63(3):750-71.

31. Gingell R, Bridges JW. Intestinal azo-reduction and glucuronide conjugation of prontosil. Xenobiotica. 1973;3(9):599-604.

32. Testa B, Mayer JM. Hydrolysis in drug and prodrug metabolim: chemistry, biochemistry, and enzymology. Weinhein: Wiley-VCH GmbH; 2003.

33. Laizure SC, Herring V, Hu Z, Witbrodt K, Parker RB. The role of human carboxylesterases in drug metabolism: have we overlooked their importance? Pharmacotherapy. 2013;33(2):210-22.

34. Hosokawa M. Structure and catalytic properties of carboxylesterase isozymes involved in metabolic activation of prodrugs. Molecules. 2008;13(2):412-31.

35. Zhang J, Burnell JC, Dumaual N, Bosron WF. Binding and hydrolysis of meperidine by human liver carboxylesterase hCE-1. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 290(1):314-8.

36. Due SL, Sullivan HR, McMan RE. Propoxyphehone: pathways of metabolism in man and laboratory animals. Biomed Mass Spectrom. 1976;3(5):217-25.

37. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(3): 280-8.

38. Kröplin T, Iven H. Methylation of 6-mercaptopurine and 6-thioguanine by thiopurine S-methyltransferase. A comparison of activity in red blood cell samples of 199 blood donors. Eur J Clin Pharmacol. 2000;56(4):343-5.

39. Pinkus LM, Sarbin NS, Barefoot DS, Gordon JC. Association of [3H]zacopride with 5-HT3 binding sites. Eur J Pharmacol. 1989;168(3):355-62.

40. Williams DP, Naisbitt DJ. Toxicophores: groups and metabolic routes associated with increased safety risk. Curr Opin Drug Discov Devel. 2002;5(1):104-15.

41. Guengerich FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. Chem Res Toxicol. 2008;21(1):70-83.

42. Monks TJ, Anders MW, Dekant W, Stevens JL, Lau SS, van Bladeren PJ. Glutathione conjugate mediated toxicities. Toxicol Appl Pharmacol. 1990;106(1):1-19.

43. Ploemen JH, van Ommen B, Bogaards JJ, van Bladeren PJ. Ethacrynic acid and its glutathione conjugate as inhibitors of glutathione S-transferases. Xenobiotica. 1993;23(8):913-23.

44. Claesson A, Spjuth O. On mechanisms of reactive metabolite formation from drugs. Mini Rev Med Chem. 2013;13(5):720-9.

45. Nelson SD. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. Semin Liver Dis. 1990;10(4):267-78.

46. Kassahun K, Pearson PG, Tang W, McIntosh I, Leung K, Elmore C, et al. Studies on the metabolism of troglitazone to reactive intermediates in vitro and in vivo. Evidence for novel biotransformation pathways involving quinone methide formation and thiazolidinedione ring scission. Chem Res Toxicol. 2001;14(1):62-70.

47. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349(5):474-85.

48. Baillie TA. Metabolism and toxicity of drugs. two decades of progress in industrial drug metabolism. Chem Res Toxicol. 2008;21(1):129-37.

49. Vyas PM, Roychowdhury S, Khan FD, Prisinzano TE, Lamba J, Schuetz EG, et al. Enzyme-mediated protein haptenation of dapsone and sulfamethoxazole in human keratinocytes: I. Expression and role of cytochrome P450. J Pharmacol Exp Ther. 2006;319(1):488-96.

50. Timbrell JA, Mitchell JR, Snodgrass WR, Nelson SD. Isoniazid hepatoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 1980;213(2):364-9.

51. Veronese ME, Miners JO, Randles D, Gregov D, Birkett DJ. Validation of the tolbutamide metabolic ratio for population screening with use of sulfaphenazole to produce model phenotypic poor metabolizers. Clin Pharmacol Ther. 1990;47(3): 403-11.

52. Kerns EH, Di L. Block metabolic site by adding other blocking groups. In: Kerns EH, Di L. Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to tpxicity optimization. Amsterdam: Academic; 2008. p. 149.

53. Belpaire FM, Wijnant P, Temmerman A, Rasmussen BB, Brøsen K. The oxidative metabolism of metoprolol in human liver microsomes: inhibition by the selective serotonin reuptake inhibitors. Eur J Clin Pharmacol. 1998;54(3):261-4.

54. Manoury PM, Binet JL, Rousseau J, Lefèvre-Borg F, Cavero IG. Synthesis of a series of compounds related to betaxolol, a new beta 1-adrenoceptor antagonist with a pharmacological and pharmacokinetic profile optimized for the treatment of chronic cardiovascular diseases. J Med Chem. 1987;30(6):1003-11.

55. Breitenlechner CB, Wegge T, Berillon L, Graul K, Marzenell K, Friebe WG, et al. Structure-based optimization of novel azepane derivatives as PKB inhibitors. J Med Chem. 2004;47(6):1375-90.

56. Durand A, Thénot JP, Bianchetti G, Morselli PL. Comparative pharmacokinetic profile of two imidazopyridine drugs: zolpidem and alpidem. Drug Metab Rev. 1992;24(2):239-66.

57. Ascalone V, Flaminio L, Guinebault P, Thénot JP, Morselli PL. Determination of zolpidem, a new sleep-inducing agent, and its metabolites in biological fluids: pharmacokinetics, drug metabolism and overdosing investigations in humans. J Chromatogr. 1992;581(2):237-50.

58. Duggan DE, Hogans AF, Kwan KC, McMahon FG. The metabolism of indomethacin in man. J Pharmacol Exp Ther. 1972;181(3):563-75.

59. Duggan DE, Hooke KF, Risley EA, Shen TY, Arman CG. Identification of the biologically active form of sulindac. J Pharmacol Exp Ther. 1977;201(1):8-13.

60. Hilton J, Sartorelli AC. Induction by phenobarbital of microsomal mixed oxidase enzymes in regenerating rat liver. J Biol Chem. 1970;245(16):4187-92.

61. Manzi SF, Shannon M. Drug interaction--a review. Clinical Pediatric Emergency Medicine. 2005;6(2):93-102.

62. Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K. Mechanism-based inactivation of human cytochrome p450 enzymes and the prediction of drug-drug interactions. Drug Metab Dispos. 2007;35(2):246-55.

63. Hara Y, Nakajima M, Miyamoto KI, Yokoi T. Inhibitory effects of psychotropic drugs on mexiletine metabolism in human liver microsomes: prediction of in vivo drug interactions. Xenobiotica. 2005;35(6):549-60.

64. Park JY, Kim KA, Kim SL. Chloramphenicol is a potent inhibitor of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in human liver microsomes. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(11):3464-9.

65. Kalgutkar AS, Gardner I, Obach RS, Shaffer CL, Callegari E, Henne KR, et al. A comprehensive listing of bioactivation pathways of organic functional groups. Curr Drug Metab. 2005;6(3):161-225.

66. Bumpus NN, Kent UM, Hollenberg PF. Metabolism of efavirenz and 8-hydroxyefavirenz by P450 2B6 leads to inactivation by two distinct mechanisms. J Pharmacol Exp Ther. 2006;318(1):345-51.

67. Ekins S, Andreyev S, Ryabov A, Kirillov E, Rakhmatulin EA, Sorokina S, et al. A combined approach to drug metabolism and toxicity assessment. Drug Metab Dispos. 2006;34(3):495-503.

68. Sanderson DM, Earnshaw CG. Computer prediction of possible toxic action from chemical structure; the DEREK system. Hum Exp Toxicol. 1991;10 (4):261-73.

69. Prival MJ. Evaluation of the TOPKAT system for predicting the carcinogenicity of chemicals. Environ Mol Mutagen. 2001;37(1):55-69.

70. Park K, Williams DP, Naisbitt DJ, Kitteringham NR, Pirmohamed M. Investigation of toxic metabolites during drug development. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;207(2 Suppl):425-34.

71. Muster W, Breidenbach A, Fischer H, Kirchner S, Müller L, Pähler A. Computational toxicology in drug development. Drug Discov Today. 2008;13(7-8):303-10.

72. Krejsa CM, Horvath D, Rogalski SL, Penzotti JE, Mao B, Barbosa F, et al. Predicting ADME properties and side effects: the BioPrint approach. Curr Opin Drug Discov Devel. 2003;6(4):470-80.

73. van de Waterbeemd H, Gifford E. ADMET in silico modeling: towards prediction paradise? Nat Rev Drug Discov. 2003;2(3):192-204.

74. Boyer S, Arnby CH, Carlsson L, Smith J, Stein V, Glen RC. Reaction site mapping of xenobiotic biotransformations. J Chem Inf Model. 2007;47(2):583-90.

75. Rydberg P, Vasanthanathan P, Oostenbrink C, Olsen L. Fast prediction of cytochrome P450 mediated drug metabolism. ChemMedChem. 2009;4(12):2070-9.

76. Sun H, Scott DO. Structure-based drug metabolism predictions for drug design. Chem Biol Drug Des. 2010;75(1):3-17.

77. Long A. Drug metabolism in silico - the knowledge-based expert system approach. Historical perspectives and current strategies. Drug Discov Today Technol. 2013;10(1):e147-53.

78. Cruciani G, Baroni M, Benedetti P, Goracci L, Fortuna CG. Exposition and reactivity optimization to predict sites of metabolism in chemicals. Drug Discov Today Technol. 2013;10(1):e155-65.

79. Afzelius L, Arnby CH, Broo A, Carlsson L, Isaksson C, Jurva U, et al. State-of-the-art tools for computational site of metabolism predictions: comparative analysis, mechanistical insights, and future applications. Drug Metab Rev. 2007;39(1):61-86.

80. Olsen L, Rydberg P, Rod TH, Ryde U. Prediction of activation energies for hydrogen abstraction by cytochrome P450. J Med Chem. 2006;49(22):6489-99.

81. Rydberg P, Ryde U, Olsen L. Prediction of activation energies for aromatic oxidation by cytochrome P450. J Phys Chem A. 2008;112(50):13058-65.

82. Rydberg P, Gloriam DE, Zaretzki J, Breneman C, Olsen L. SMARTCyp: a 2D method for prediction of cytochrome P450-mediated drug metabolism ACS Med. Chem Lett. 2010;1(3):96-100.

83. Rydberg P, Gloriam DE, Olsen L. The SMARTCyp cytochrome P450 metabolism prediction server. Bioinformatics. 2010;26:2988-9.

84. Fraga AG, da Silva LL, Fraga CA, Barreiro EJ. CYP1A2-mediated biotransformation of cardioactive 2-thienylidene-3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine (LASSBio-294) by rat liver microsomes and human recombinant CYP enzymes. Eur J Med Chem. 2011;46(1):349-55.

85. Carneiro EO, Andrade CH, Braga RC, Tôrres AC, Alves RO, Lião LM, et al. Structure-based prediction and biosynthesis of the major mammalian metabolite of the cardioactive prototype LASSBio-294. Bioorg Med Chem Lett. 2010;20(12):3734-6.

86. Mishra NK, Agarwal S, Raghava GP. Prediction of cytochrome P450 isoform responsible for metabolizing a drug molecule. BMC Pharmacol. 2010;10:8.

LEITURA SUPLEMENTAR

Alqahtani S, Mohamed LA, Kaddoumi A. Experimental models for predicting drug absorption and metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(10):1241-54.

Costa A, Sarmento B, Seabra V. An evaluation of the latest in vitro tools for drug metabolism studies. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10(1):103-19.

Kim D, Guengerich FP. Cytochrome P450 activation of arylamines and hetrocyclic amines. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:27-49.

Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45(6):1121-32.

Stepan AF, Mascitti V, Beaumont K, Kalgutkar AS. Metabolism-guided drug design. Med Chem Comm. 2013;4:631-52.

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41.

Zhu Y, Silverman RB. Revisiting heme mechanisms. A perspective on the mechanisms of nitric oxide synthase (NOS), Heme oxygenase (HO), and cytochrome P450s (CYP450s). Biochemistry. 2008;47(8):2231-43.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

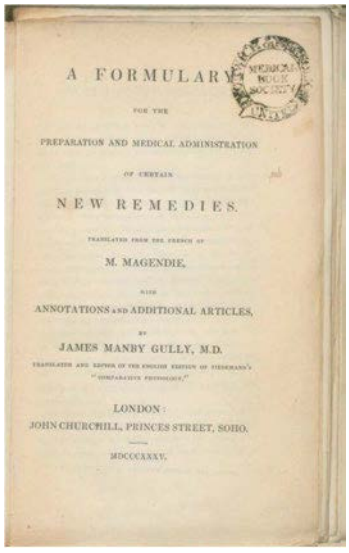
3

A ORIGEM DOS FÁRMACOS

Desde os tempos imemoriais, o homem busca na natureza conforto para suas doenças e para melhorar suas boas experiências.[1] A partir da interação com o meio, obtinham-se sinais importantes que asseguravam sua sobrevivência, como buscar refúgio em cavernas quando havia indícios de tempestades ou ruído indicando tropel de predadores. Acostumou-se, então, nosso ancestral a melhorar e otimizar essas interações.

A inclusão do uso de plantas na alimentação e no que seria o tratamento de doenças em nosso patrimônio cultural data de muito antigamente. Surgiram as primeiras iniciativas, em meados do século XVIII, de documentar o conhecimento, e as primeiras obras aparecem como um preâmbulo ao surgimento da farmacognosia,[2] disciplina das ciências farmacêuticas que estuda os fármacos ou os fármacos potenciais de origem natural. Uma das obras pioneiras deveu-se ao médico e botânico francês Antoine Laurent de Juisseau que, por volta de 1789, concluíu "*Genera Plantarum, secundum ordines naturales disposita juxta methodum in Horto Regio Parisiensi exaratam*", obra pioneira na classificação botânica de plantas florais. Alguns anos após, em 1794, foi nomeado diretor do novo Museu Nacional de História Natural em Paris. Após a revolução francesa, época de intensa atividade intelectual, surgiu em 1811, elaborado por François Magendie, médico fisiologista francês, o "*Formulaire*"[3,4] (Figura 3.1), que pode ser considerado a obra que ensina sobre o uso de vários remédios da época. Magendie introduziu na investigação médica a utilização sistemática do animal de laboratório, podendo ser considerado como o pioneiro da farmacologia.

Neste contexto, formaram-se as bases científicas que favoreceram o avanço contínuo do conhecimento sobre o uso das plantas medicinais. A farmacognosia toma rumo diferente em meados do *século XIX,* enveredando para o que veio a ser a fitoquímica e depois a química de produtos naturais, dedicada ao isolamento e à purificação dos princípios ativos das plantas medicinais. Deve-se muito aos admiráveis trabalhos das escolas de farmacêuticos alemães e franceses, exemplificados por Pierre-Jean Robiquet, Joseph Baptiste Caventou e Pierre Joseph Pelletier, em Paris e Friedrich W. A. Sertürner, na Alemanha, entre outros. Inúmeras foram suas contribuições na identificação de vários produtos naturais de importância terapêutica *per-se* e como precursores de vários fármacos contemporâneos (Figura 3.2).[5-11]


A FORMULARY

FOR THE

PREPARATION AND MEDICAL ADMINISTRATION

OF CERTAIN

NEW REMEDIES.

TRANSLATED FROM THE FRENCH OF

M. MAGENDIE,

WITH

ANNOTATIONS AND ADDITIONAL ARTICLES,

BY

JAMES MANBY GULLY, M.D.

LONDON:
JOHN CHURCHILL, PRINCES STREET, SOHO.

MDCCCXXXV.

FIGURA 3.1 ▶ FOLHA DE ROSTO DA OBRA DE MAGENDIE, TRADUZIDA PARA O INGLÊS E PUBLICADA EM 1835.
Fonte: Und Landesbibliothek--universitäts düsseldorf.

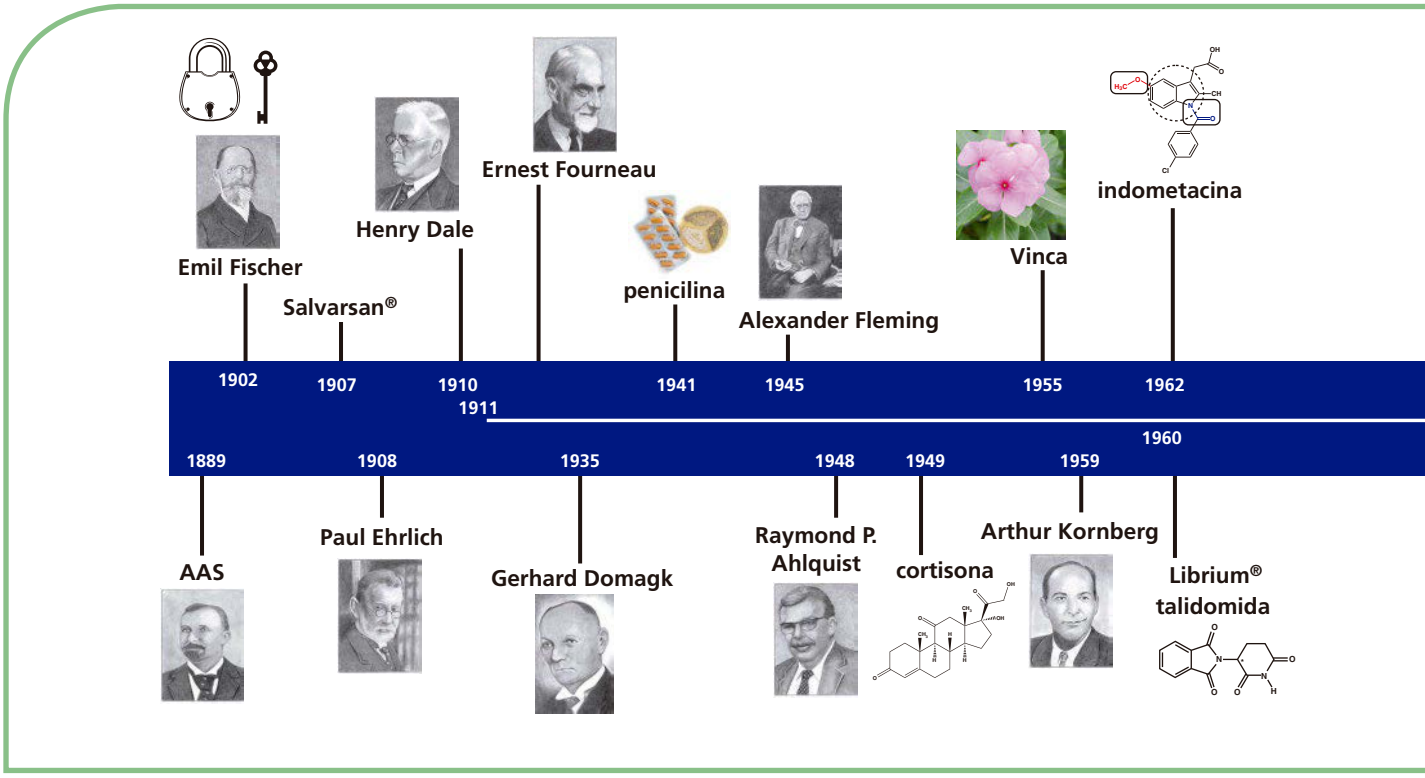


FIGURA **3.2** ▶ LINHA DO TEMPO DA QUÍMICA MEDICINAL.

A QUIMIODIVERSIDADE DOS PRODUTOS NATURAIS

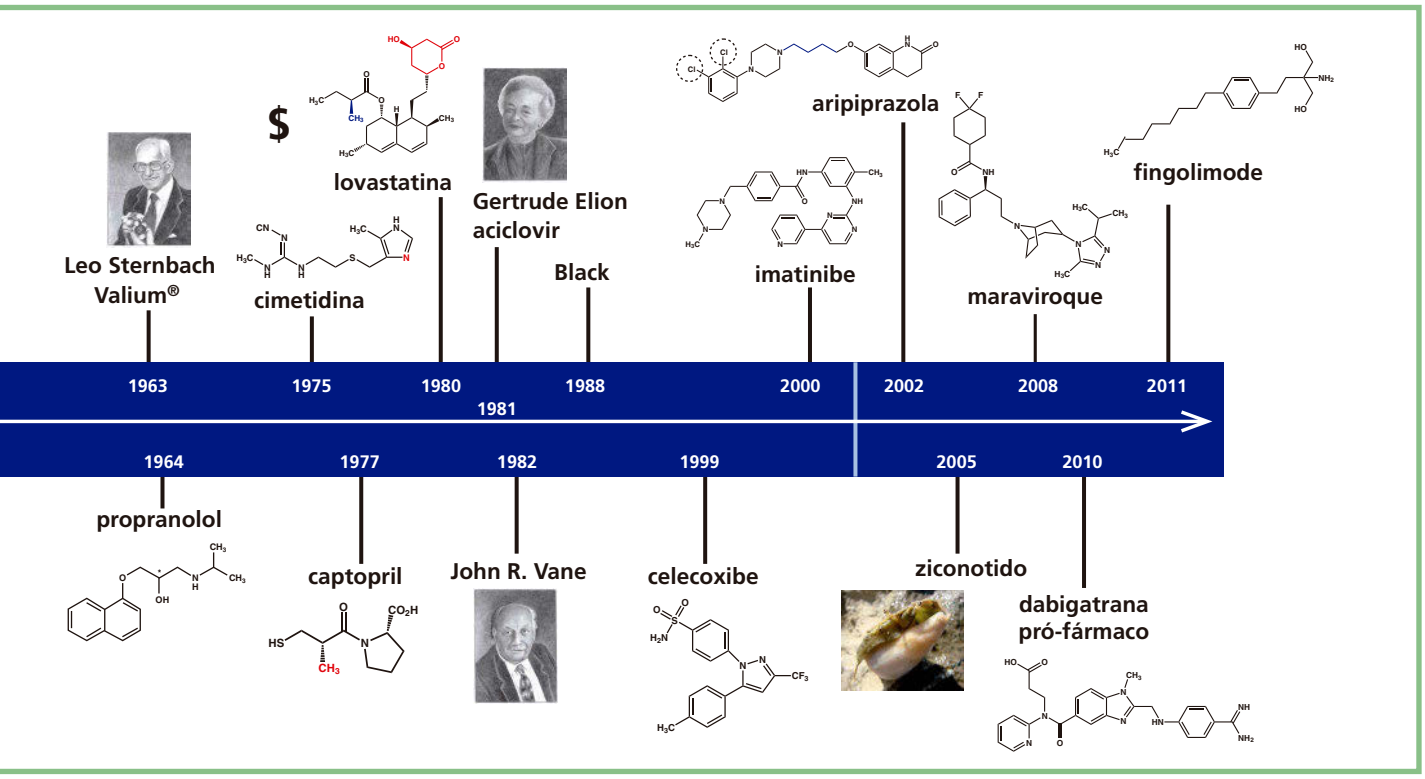
PRODUTOS NATURAIS VEGETAIS

Historicamente, são várias as fases da descoberta de fármacos a partir dos produtos naturais. O conhecimento de plantas alucinógenas pelos ameríndios, que as empregavam em seus ritos pagãos, bem como as propriedades afrodisíacas de diversas poções preparadas a partir de distintas espécies vegetais, acompanha o homem desde milênios. A busca do bem-estar e do prazer sempre estimulou o homem, em todas as épocas, a se aproximar da natureza e o ensinaram a se utilizar das plantas e de suas substâncias.

Nos primórdios, devido ao então incipiente conhecimento molecular da ação dos fármacos, os produtos naturais vegetais eram empregados tais quais ocorriam na natureza, na forma de preparações próprias ou após isolamento da fonte natural. Nessa época, em consequência, foram significativos os avanços científicos e industriais em processos de isolamento e purificação destas substâncias. Posteriormente, devido ao contínuo avanço do conhecimento científico como um todo, em especial da **biologia** e da **química**, começam a surgir atividades de pesquisa que podem ser consideradas precursoras da química medicinal, a partir do Instituto Pasteur, em Paris, nos laboratórios de Ernest Fourneau. Somam-se a estes fatos o significativo desenvolvimento das metodologias sintéticas, cada vez mais capazes de permitirem a síntese, parcial ou total, de produtos naturais, cada vez mais complexos estruturalmente, e ficam estabelecidas, assim, as bases para o maior uso das substâncias puras, naturais e sintéticas como fármacos.

O DECANO DOS FÁRMACOS

Apesar de apresentarem reduzido índice terapêutico, os glicosídeos de *Digitalis* (3.1), são empregados até hoje como cardiotônicos em virtude de não ter sido identificado um substituto adequado, ou seja, com a mesma potência e eficácia farmacológica, porém, com



maior índice terapêutico. Os digitálicos podem ser considerados como "*o decano*" dos produtos naturais de origem vegetal com aplicações terapêuticas[12] e, a despeito de terem suas propriedades terapêuticas conhecidas desde muito tempo, muito recentemente foram descritos novos alvos em que a digoxina atua.[13,14]

Essa classe milenar de produto natural, terapeuticamente útil, se diferencia entre si pela natureza da subunidade lactônica α,β-insaturada em C-17. A classe dos cardenolidos possui um sistema γ-lactona, enquanto aquela dos butenolidos homólogos possui um anel δ-lactona. Esses compostos apresentam o sistema ciclopentano-peridrofenantreno, típico dos hormônios esteroidais, com junções do tipo A/B-*cis* e C/D-*cis*, diferenciando-se no arranjo conformacional, como ilustrado quando se compara com a progesterona (3.2), um dos principais hormônios femininos (Figura 3.3).

ALCALOIDES

Diferentes classes químicas de produtos naturais originaram diversos fármacos, de distintas categorias terapêuticas, como os alcaloides, produtos naturais com caráter básico, exemplificados pela morfina (3.3), quinina (3.4), atropina (3.5) e muitos outros.[15]

A morfina (3.3) pode ser considerada como a substância pioneira dentre os alcaloides a capitanear uma classe terapêutica. A partir desse produto natural, surgiram os hipno-analgésicos exemplificados pelo tramadol (3.6), quando os químicos medicinais procuraram obter novos compostos analgésicos centrais, inspirados na morfina, desprovidos dos efeitos indutores de tolerância e dependência aplicando a estratégia de *simplificação molecular* que será tratada no Capítulo 9. Cabe menção que, a despeito da aparente diferença estrutural, o tramadol (3.6) tem apenas um átomo de carbono a menos do que a morfina, que o originou.

A quinina (3.4), alcaloide quinolínico oriundo da *Cinchona officinalis*, originou os antimalariais quinolínicos da classe dos derivados 4 e 8 aminoquinolínicos, exemplificados pela cloroquina (3.7) e primaquina (3.8).

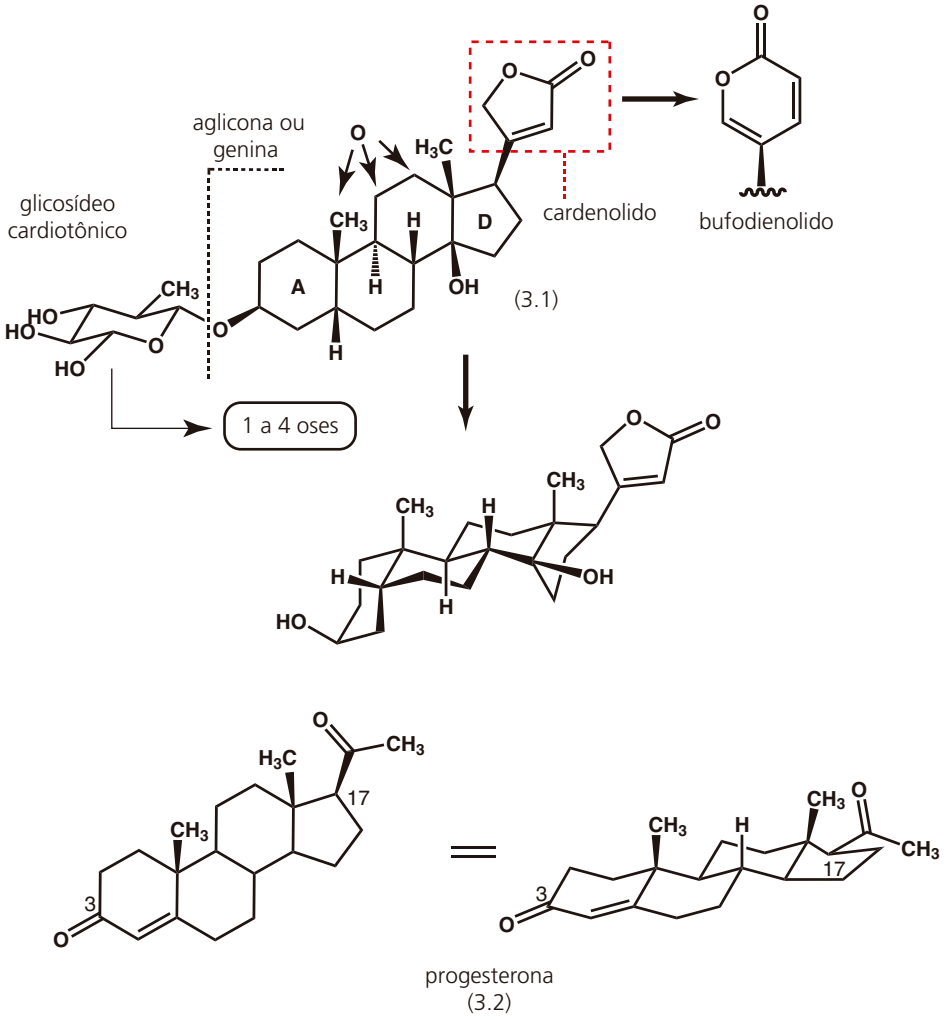
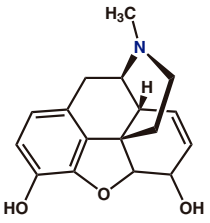
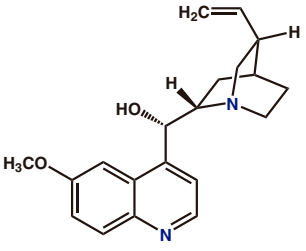


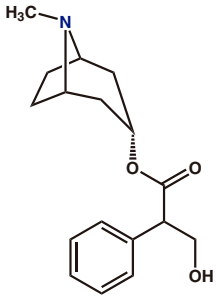
FIGURA **3.3** ▶ DIGITÁLICOS CARDENOLIDOS E BUFODIENOLIDOS, COMPARAÇÃO COM O ESQUELETO CICLOPENTANO-PERIDROFENANTRENO DA PROGESTERONA (3.2).



morfina
(3.3)

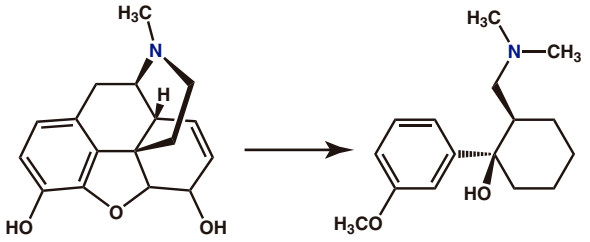


quinina
(3.4)



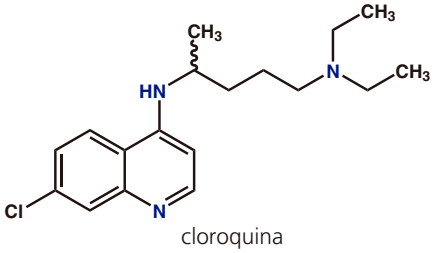
atropina
(3.5)

Os alcaloides febrifugina (3.9) e isofebrifugina (3.10) (Figura 3.4) foram isolados como os componentes ativos contra a malária a partir da erva chinesa Chang Shan (*Dichroa febrifuga* Lour) e têm sido empregados, na forma de chá, popularmente, contra febres causadas por parasitas da malária há longo tempo. A febrifugina atua sobre a hemazoína, prejudicando a maturação do parasita no estágio trofozoíta.[16] O seu uso como antimalárico foi atraente, inicialmente, não só por causa de seu efeito rápido, mas também por causa de sua boa biodisponibilidade. Posteriormente, pesquisas pré-clínicas descobriram que febrifugina possui efeitos secundários adversos, provocando severa toxicidade hepática.

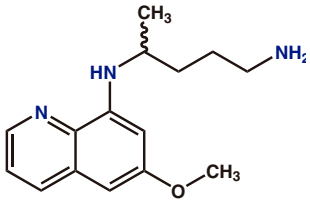


morfina (3.3)

tramadol (3.6)



cloroquina (3.7)

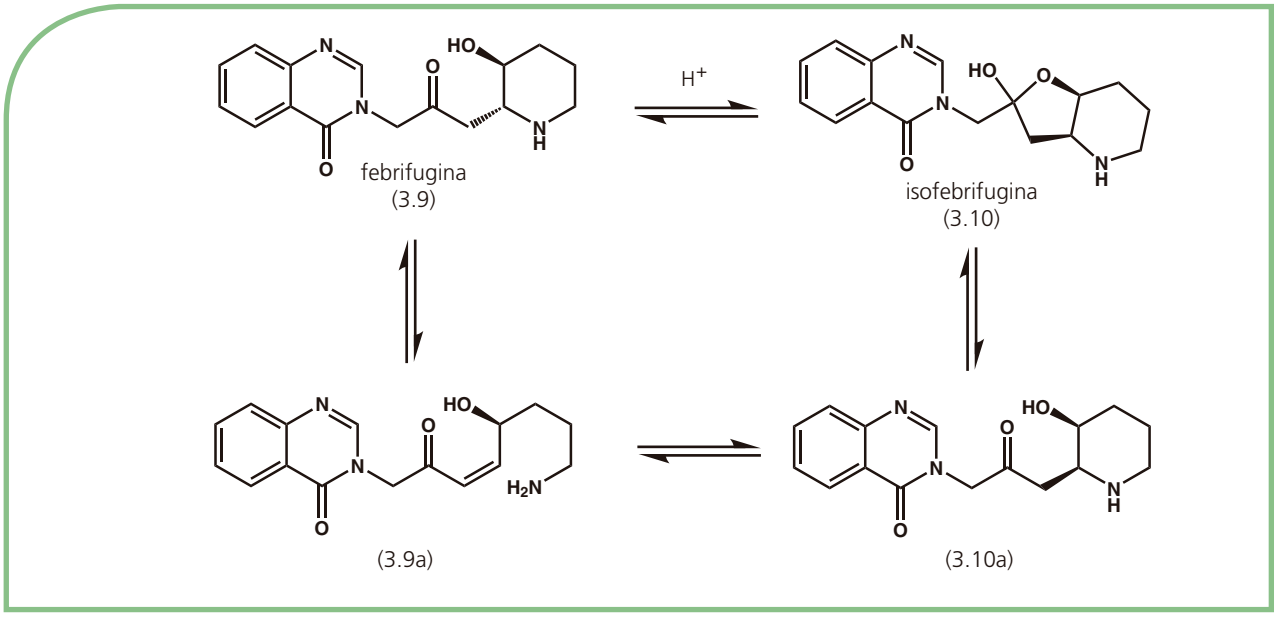


primaquina (3.8)

A pilocarpina (3.11) encontrada em *Pilocarpus jaborandi*, Rutácea, com ampla ocorrência no Brasil, é um alcaloide imidazólico com potentes propriedades colinérgicas. Ela atua sobre os receptores muscarínicos da acetilcolina com emprego em oftalmologia para o tratamento do glaucoma.

Outra contribuição relevante da flora brasileira para a terapêutica está representada pela emetina (3.12). Alcaloide tetraidroisoquinolínico isolado de *Cephaelis ipecacuanha* e *C. acuminata* (Rubiácea) com potentes propriedades amebicidas, empregado no tratamento de disenterias. Esse alcaloide possui ainda importantes propriedades eméticas e também encontrou emprego em preparações expectorantes.

A papaverina (3.13), um alcaloide benzilisoquinolínico encontrado no ópio (*Papaver somniferum*, Papaveracéa) com propriedades espasmolíticas e atividade vasodilatadora, teve seu emprego terapêutico original como expectorante. Os estudos de suas propriedades farmacológicas, realizados, em parte, por pesquisadores franceses liderados por



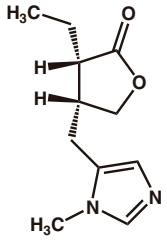
febrifugina (3.9)

isofebrifugina (3.10)

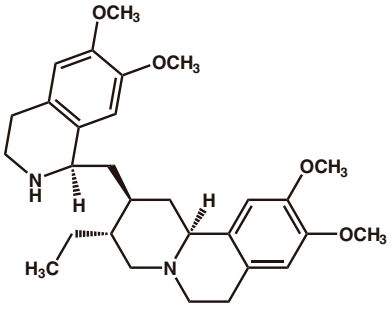
(3.9a)

(3.10a)

FIGURA **3.4** ▶ ESTRUTURAS DA FEBRIFUGINA (3.9) E ISOFEBRIFUGINA (3.10).



pilocarpina
(3.11)



emetina
(3.12)

Virag, contribuíram para o conhecimento da fisiopatologia da disfunção erétil, sendo indicada para seu tratamento por injeção intrapeniana.

A ioimbina (3.14), alcaloide indólico-terpenoide de ocorrência em Rubiáceas (*Corynanthe yohimbe*) e Apocináceas (*Aspidosperma spp.*), tem sido empregada na medicina popular como afrodisíaco devido às suas propriedades vasodilatadoras, decorrentes de sua atividade antagonista α_2-adrenérgica, identificada em 1877. Estruturalmente semelhante, contendo o mesmo esqueleto carbocíclico, com inversão em dois centros estereogênicos e a inclusão de um grupamento metoxila em C-11, a reserpina (3.15), isolada de *Rauwolfia serpentina* (Apocinácea), pode ser considerada um alcaloide da classe dos ésteres trimetoxibenzoila relacionados à ioimbina (3.14). É empregada como anti-hipertensivo ou tranquilizante brando e atua modificando a taxa de estoque de catecolaminas. Entretanto, seu emprego continuado tem provocado severa depressão em alguns pacientes.

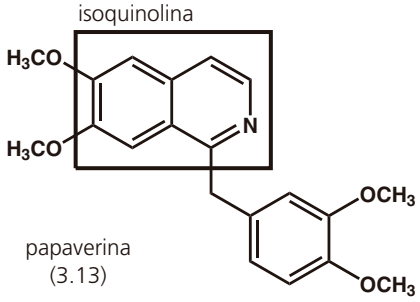
Inúmeros alcaloides classificados como indólicos-terpenoides, de biossíntese comum, apresentam potentes propriedades ao nível do sistema nervoso central (SNC), sobretudo, aqueles que ocorrem em diversas plantas das famílias *Corynanthe*, *Aspidosperma*, *Apocinácea* e *Iboga*, utilizadas pelos ameríndios e pelos povos africanos como bebidas sagradas em festas pagãs.

A ibogaína (3.16) foi isolada de *Tabernanthe iboga* (Apocinácea), onde ocorre com relativa abundância. O extrato dessa planta era largamente empregado por tribos nativas da África, que conheciam suas propriedades psicoativas, para reduzir a fadiga e a fome. Sua estrutura foi definitivamente elucidada em 1958 e apresenta uma unidade bicíclica nitrogenada, fundida ao anel indólico metoxilado em C-5. Essa subunidade heterocíclica contém, ligado à posição 3 do núcleo indólico, um grupo etilamina incluído no sistema bicíclico, que contribui para sua similaridade estrutural com a serotonina (5-hidroxitriptamina; 3.17), importante neurorregulador endógeno (Figura 3.5). Esta similaridade estrutural assegura sua ação ao nível dos receptores serotoninérgicos centrais, provocando seus efeitos alucinógenos.

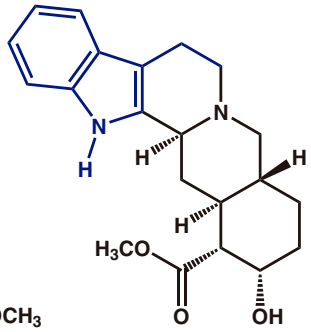
A Figura 3.5 ilustra a estrutura tridimensional da ibogaína (3.16) comparando-a com a da serotonina (3.17), onde se pode observar a similaridade molecular representada pela unidade 3-etilamino-5-oxindol comum às duas substâncias.

Alguns alcaloides indólicos, mais simples estruturalmente, encontrados em algumas espécies de cogumelos, também apresentam potentes propriedades alucinógenas. O gênero *Psilocybe*, de ampla ocorrência natural, ganhou notoriedade pelas inúmeras experiências alucinogênicas que protagonizou, especialmente no Altiplano mexicano onde mais de 30 espécies alucinógenas são conhecidas. Dentre estas, destaca-se a espécie *Psilocybe mexicana*, conhecida desde o tempo dos Astecas, de onde isolaram substâncias estruturalmente relacionadas às triptaminas (3.18), destacando-se a psilocina (3.19), responsável por suas propriedades centrais.

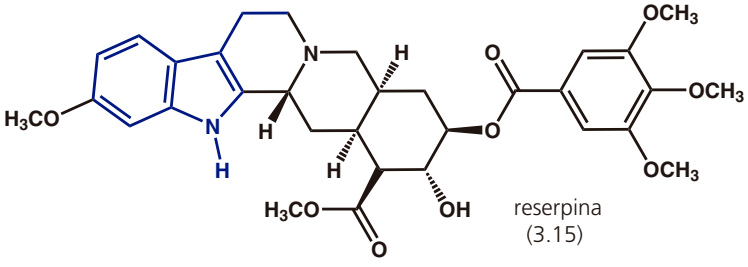
Alcaloides β-carbolinas possuem o sistema triptaminíco embutido em seu esqueleto tricíclico. Entre os mais ativos ao nível do SNC, encontra-se a harmina (3.20) de ocorrência em *Peganum harmala*.



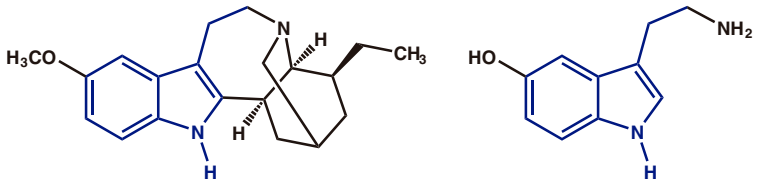
papaverina
(3.13)



ioimbina
(3.14)



reserpina
(3.15)



ibogaína
(3.16)

serotonina
(3.17)

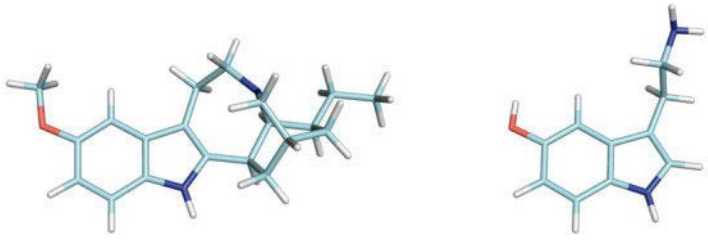
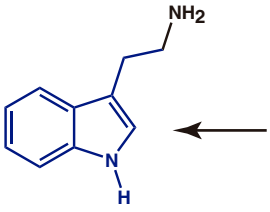


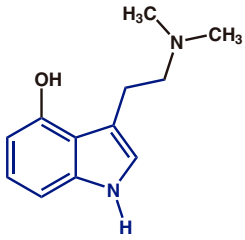
FIGURA **3.5** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DA IBOGAINA (3.16) À DIREITA E DA SEROTONINA (3.17) À ESQUERDA (PYMOL 1.4.1).

A comparação estrutural desses alcaloides β-carbolínicos neuroativos evidencia significativa semelhança estrutural com a serotonina endógena, explicando suas propriedades centrais ao nível de receptores serotoninérgicos.

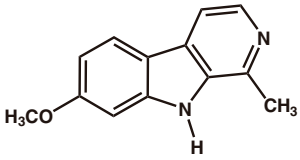
A mescalina (3.21), substância estruturalmente relacionada à dopamina, importante neurotransmissor catecólico produzido pela glândula suprarrenal, foi isolada em 1896, como o principal componente químico do peiote, poção sagrada dos astecas, preparada a partir de cactos (*Lophophora williamsii*, Cactácea) e muito utilizada em cultos religiosos devido às suas potentes propriedades alucinógenas. Devido ao seu padrão estrutural típico das fenil-etilaminas, a mescalina (3.21) atua como agonista de receptores adrenérgicos centrais. Essa substância natural inspirou a descoberta das anfetaminas (p. ex., 3.22), de emprego terapêutico, bem como de outras substâncias tóxicas, de uso proibido, como o "Ecstasy" (MDMA, metilenodioximetanfetamina; 3.23), desenvolvido como supressor do apetite e que começou a ser empregado como alucinógeno na década de 1980.[17]



triptamina
(3.18)



psilocina
(3.19)

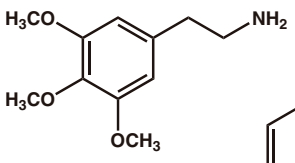


harmina
(3.20)

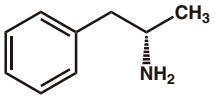
Uma substância natural estruturalmente relacionada à adrenalina, embora não apresente as hidroxilas catecólicas, é a efedrina (3.24). Conhecida pelos chineses há cinco mil anos por suas potentes propriedades simpatomiméticas, a efedrina (3.24) encontrou aplicação como broncodilatador, útil no tratamento da asma e também como descongestionante nasal, ambas relacionadas ao seu efeito sobre os vacúolos de armazenagem de adrenalina. Tem abundância natural de 0,5 a 2% em *Ephedra spp.*

A mesembrina (3.25), alcaloide indolinônico isolado de *Sceletium expansum* (Aizoácea), é o principal componente químico de outra poção mágica empregada por tribos africanas e foi objeto de recente patente para emprego como antidepressivo. Essa substância (3.25) apresenta a unidade catecólica das aminas adrenérgicas dimetilada, enquanto a cadeia etilaminíca encontra-se internalizada na subunidade bicíclica indolinônica.

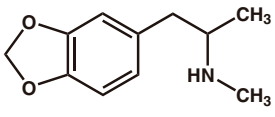
A huperzina-A (3.26, Figura 3.6),[18] alcaloide amídico de estrutura tricíclica característica, foi isolado da erva rasterira *Huperzia serrata* (sin.



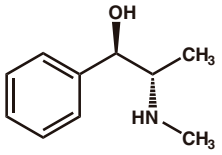
mescalina
(3.21)



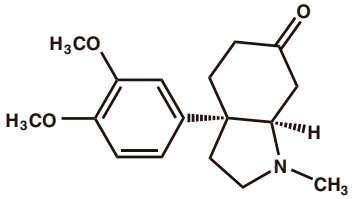
(+)-anfetamina
(3.22)



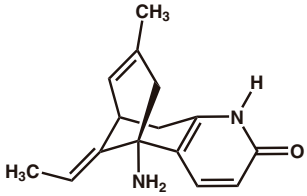
ecstasy
(3.23)



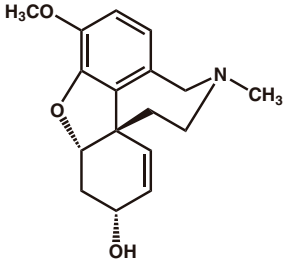
efedrina
(3.24)



(-)-mesembrina
(3.25)



huperzina-A
(3.26)



galantamina
(3.27)

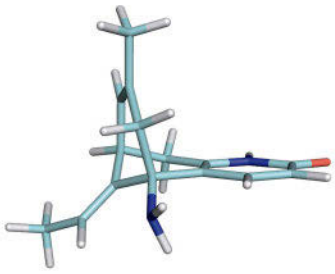
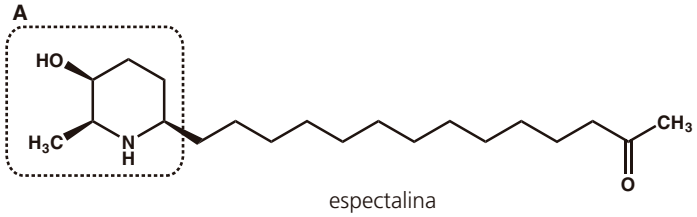


FIGURA 3.6 ▶ VISÃO ESTÉRICA DA HUPERZINA-A (3.26) (PYMOL 1.4.1) E ESTRUTURA DA GALANTAMINA.

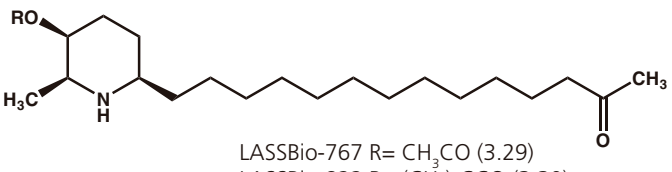
Lycopodium serratum) e apresentou potentes propriedades inibidoras da enzima acetilcolinesterase (AChE),[19] caracterizando-se como um autêntico protótipo natural para o desenvolvimento de substâncias úteis no tratamento da doença de Alzheimer (DA).[20,21] Outro produto natural de origem vegetal descoberto com propriedades inibidoras da AChE é a galantamina (3.27), alcaloide isolado em 1953 de *Galanthus worownii*, planta da família das Amarilidáceas, que foi introduzido na terapêutica sob o nome Reminyl®, lançado pela empresa Janssen Pharmaceutica (Figura 3.6).

A frenética busca por novos padrões moleculares capazes de possuir propriedades inibidoras da AChE levaram ao desenvolvimento de testes bioautográficos para esta enzima, possibilitando o ensaio rápido, *in vitro*, de dezenas de substâncias.[19-21]

Recentemente, foi relatado por Bolzani e colaboradores, no âmbito de um estudo sistemático dos recursos naturais vegetais remanescentes da mata Atlântica brasileira, um alcaloide piperídinico denominado espectalina (3.28), isolado da Leguminosa *Cassia spectabilis* (*sin*. *Senna spectabilis*).[22-23] A inspeção estrutural permitiu evidenciar sua similaridade ao nível da subunidade cíclica (**A**) com a acetilcolina, substrato da acetilcolinesterase, indicando a possibilidade de se obterem, por meio de modificações estruturais adequadas, novos inibidores dessa enzima, alvo terapêutico importante para o tratamento da DA. Essa abordagem permitiu a descoberta dos compostos LASSBio-767 (3.29) e LASSBio-822 (3.30), que apresentaram potentes propriedades inibidoras da acetilcolinesterase,[24] com elevado padrão de seletividade vis-à-vis a butirilcolinestarease, responsável por alguns dos efeitos colaterais dos fármacos disponíveis para o tratamento da DA.



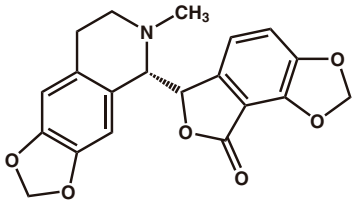
espectalina
(3.28)



LASSBio-767 R= CH_3CO (3.29)
LASSBio-822 R= $(CH_3)_3CCO$ (3.30)

A bicuculina (3.31), alcaloide tetraidroquinolínico isolado de *Dicentra cucullaria* (L.), possui importantes propriedades seletivas como antagonista competitivo de receptores do aminoácido neurore-

gulador ácido γ-aminobutiríco (GABA), especialmente os subtipos $GABA_A$ e $GABA_C$, sendo cem vezes mais potente sobre os primeiros. Em função de sua potência e seletividade, a bicuculina (3.31) encontrou aplicação como "*marcador*" de receptores centrais do GABA, sendo amplamente empregada em neurofarmacologia.[25-26]



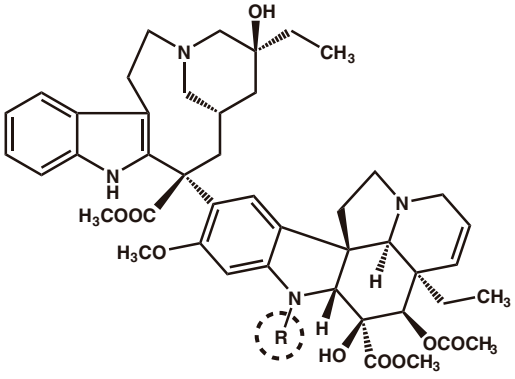
bicuculina
(3.31)

PRODUTOS NATURAIS E FÁRMACOS ANTICÂNCER

Os alcaloides indólicos diméricos vincristina (3.32) e vimblastina (3.33) (Figura 3.7) são fármacos eficazes, isolados de *Vinca rosea*, amplamente empregados no tratamento de leucemias, inclusive infantis. Esses fármacos representam poderoso instrumento terapêutico para o combate dessa doença e são obtidos de fontes naturais pela Eli Lilly que processa cerca de 8.000 kg de flores da *Vinca* anualmente para obtê-los em quantidades necessárias ao consumo anual.

A contínua busca por agentes capazes de permitir o controle do câncer motivou o *National Cancer Institute* (NCI) dos Estados Unidos a promover um extenso programa de pesquisas para investigar propriedades antitumorais em produtos naturais vegetais que se iniciou em meados dos anos 50.[27-28] Nesse programa, participavam os pesquisadores Monroe E. Wall e Mansukh C. Wani, chefiando grupo de pesquisa no Laboratório de Produtos Naturais do *Research Triangle Institute,* na Carolina do Norte, EUA. Esses pesquisadores deram, certamente, a maior contribuição para a quimioterapia do câncer descobrindo duas substâncias naturais que foram introduzidas na terapêutica. A primeira, o paclitaxel (Taxol®, 3.34), isolado das cascas da árvore *Taxus brevifolia Nutt.*, com estrutura característica, atua promovendo a polimerização de tubulinas e a estabilização de microtúbulos formados, representando um novo mecanismo farmacológico de intervenção na proliferação celular. A descoberta dessa substância, a elucidação de sua original estrutura de biossíntese mista, com esqueleto tetracíclico terpênico e uma cadeia lateral contendo um resíduo de α-hidroxiaminoácido, assim como seu inédito mecanismo de ação, fizeram do paclitaxel (3.34) objeto de inúmeros estudos e diversas publicações ilustradas no livro "*The Story of Taxol*" de J. Goodman e V. Walsh.[27-31] A descoberta do Taxol® representa relevante exemplo da contribuição da pesquisa básica para o arsenal terapêutico contemporâneo.

A Figura 3.8 ilustra a sequência cronológica da descoberta do paclitaxel e o surgimento de análogos com a função carbamato presente na cadeia lateral (p. ex. 3.36-3.38; Fig 3.9).[27]



vincristina R = CHO (3.32)
vimblastina R = CH_3 (3.33)

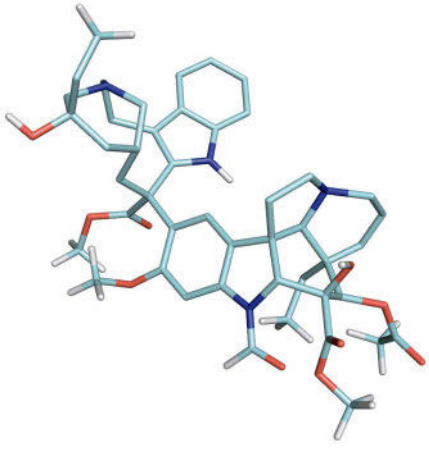
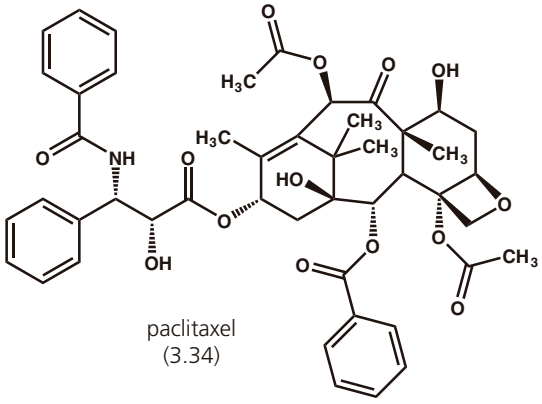
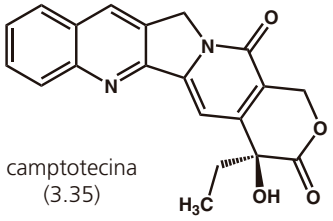


FIGURA **3.7** ► ESTRUTURAS DOS ALCALOIDES BISINDÓLICOS VINCRISTINA (3.32) E VIMBLASTINA (3.33), COM UMA VISÃO TRIDIMENSIONAL DE 3.32 (PYMOL 1.4.1).



paclitaxel
(3.34)



camptotecina
(3.35)

* Para exemplos de fármacos descobertos ao "acaso" *vide infra*.

A segunda contribuição magistral de Wall e Wani está representada pela camptotecina (3.35), isolada da árvore chinesa *Camptotheca acuminata*. Em contraste ao paclitaxel, essa substância alcaloídica, também de biossíntese mista, possuindo um término iridoide, representado pelo anel lactônico, foi descoberta com certa dose de "acaso"* no âmbito de um programa de pesquisas do Departamento de Agricultura dos EUA. Esse programa, iniciado em 1958, visava, originalmente, a descoberta de substâncias esteroides a partir de extratos vegetais, capazes de representarem matérias-primas adequadas para a síntese de cortisona. Em 1960, muitos dos mil extratos estudados foram ensaiados em adenocarcinomas, resultando na identificação das propriedades antitumorais da camptotecina (3.35), que teve sua estrutura elucidada em 1966. Mais uma vez, a exemplo do paclitaxel (3.34), a descoberta da camptotecina (3.35) permitiu identificar um novo mecanismo de controle da proliferação celular, por meio de inibição da enzima topoisomerase I, alvo terapêutico de ação de 3.35, até então inexplorado.[29, 32-33]

A descoberta desses novos fármacos de origem natural ampliou significativamente a capacidade de controle do câncer. Há de se observar que as substâncias naturais não permitiram o emprego terapêutico por outra via de administração que não a injetável, o que motivou os químicos medicinais de universidades e empresas farmacêuticas a buscarem introduzir modificações estruturais capazes de preservar a atividade terapêutica, mas viabilizar o emprego pela via oral. Nesse sentido, surgiram os derivados taxoides denominados docetaxel (3.36), cabazitaxel (3.37) e ortataxel (3.38; BAY 59-8862), desenvolvidos em 1990, 2010 e 2009, respectivamente (Figura 3.9).[34-35] Cabe menção

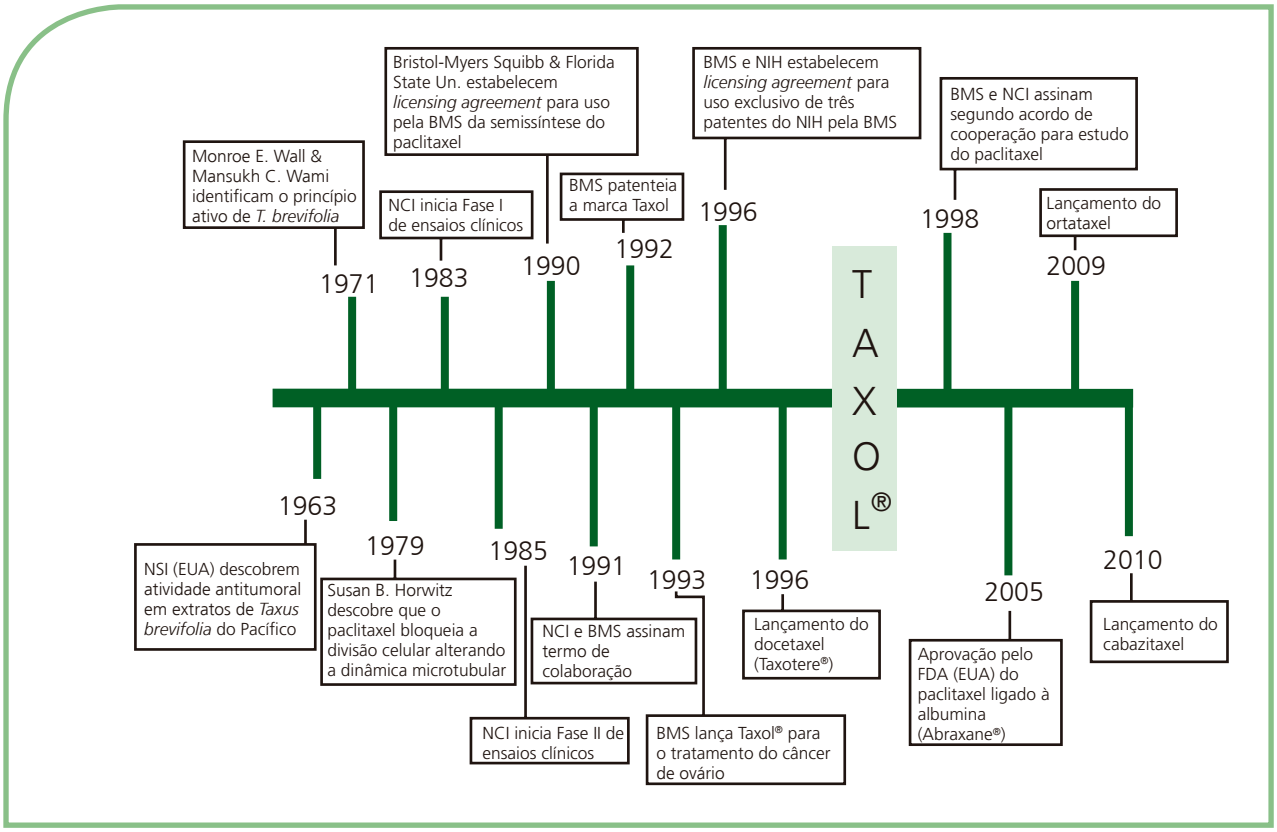


FIGURA **3.8** ▶ CRONOLOGIA DA DESCOBERTA DO PACLITAXEL E DOS TAXOIDES.

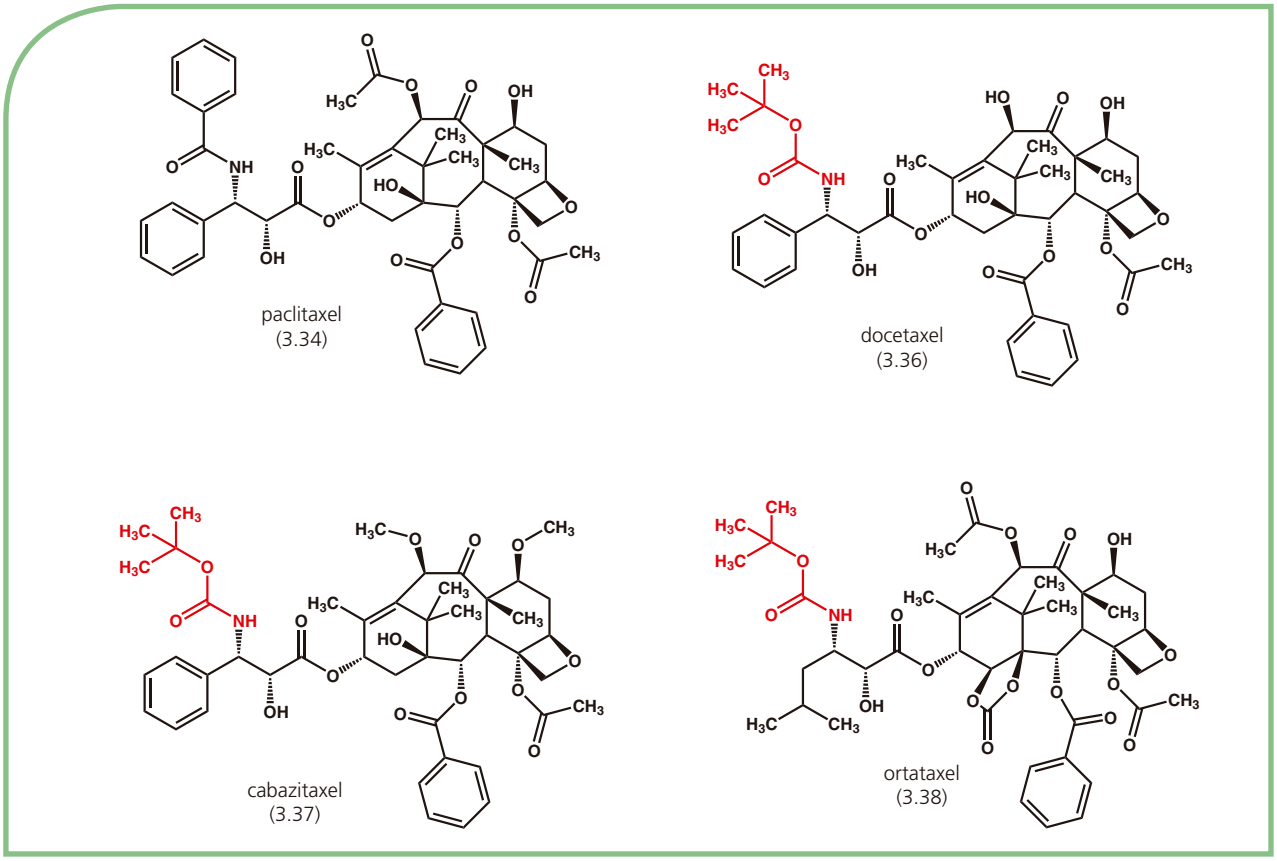


FIGURA **3.9** ▶ ESTRUTURAS DE FÁRMACOS DA CLASSE DOS TAXOIDES.

que o docetaxel comercializado pela Sanofi-Aventis atingiu o total de US$ 3,1 bilhões em vendas no ano de 2010, em que sua patente expirou. Todos esses novos taxanos possuem na cadeia lateral aminoacidíca um grupamento carbamato substituindo o grupamento amina. Essa subunidade estrutural, classicamente empregada como grupo de proteção em química sintética, foi mantida nos derivados hemissintéticos mais recentes, introduzidos após o docetaxel (3.36).

Da mesma forma, a camptotecina (3.35) originou os derivados modificados no sistema quinolínico topotecan (3.39) e irinotecan (3.40) passíveis de emprego terapêutico e administrados por via oral (Figura 3.10).

O mesmo programa do *National Cancer Institute* (NCI) dos Estados Unidos, que resultou na identificação dos taxanos e da camptotecina como fármacos anticâncer, teve mais um fruto recente representado pela introdução na terapêutica de ésteres da homoharringtonina. Em outubro de 2012, a Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória norte-americana, aprovou a substância mepessuccinato de omacetaxina (3.41; Synribo®; homoharringtonina) isolada de *Cephalotaxus harringtonia* (*Cephalotaxaceae*) para tratamento da leucemia mieloide crônica.[36-37] Essa substância é um alcaloide de ocorrência natural elevada, apresentando em sua estrutura uma função éter de enol metílico de α-hidroxiciclopentanona e uma subunidade benzodioxola (Figura 3.11).

Esse fármaco tem como indicação terapêutica o tratamento da leucemia mieloide crônica, em adultos com resistência ou pouca tolerância a dois fármacos anticâncer do grupo dos tinibes, ou seja, inibidores de tirosina quinases[38] exemplificados na Figura 3.12. Omacetaxina é um inibidor da translação proteica prevenindo a síntese de proteínas. Sua ação se dá ao nível do sítio A do ribossoma, impedindo a correta orientação de aminoácidos no tRNAs.[37,39]

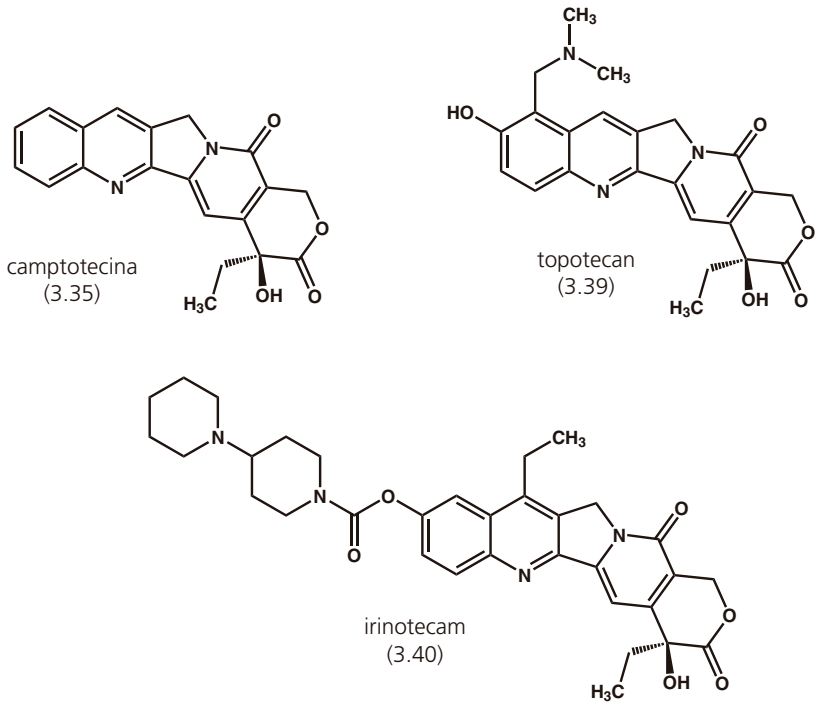
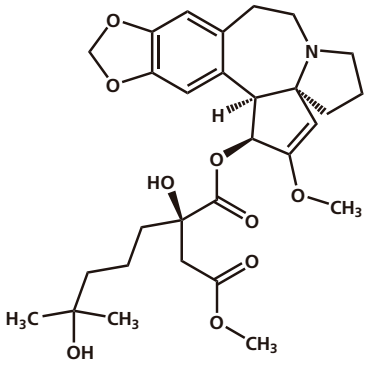


FIGURA **3.10** ▶ ESTRUTURAS DE ALGUNS INIBIDORES DE TOPOISOMERASE.

Outros produtos naturais com propriedades antitumorais são a colchicina (3.48),[40] isolada em *Colchicum autumnale*, Lilliácea e a elipticina (3.49), isolada de Apocináceas como *Ochrosia elliptica*.[41-44]

As raízes de *Podophyllum hexandrum Royle*, planta encontrada na China, de *P. emodi* Wall, na Índia, e de outras espécies americanas (*P. peltatum Linn.*) produzem constituintes lignânicos dos quais se identificou a podofilotoxina (PDT, 3.50), que corresponde a uma lignana aril-tetraliníca com um anel lactônico compondo um sistema de cinco anéis. Extratos das resinas de *Podophyllum spp.* eram empregados, originalmente, como



Cephalotaxus harringtonia

FIGURA **3.11** ▶ ESTRUTURA DA OMACETAXINA (3.41) E UMA IMAGEM DA *CEPHALOTAXUS HARRINGTONIA*.

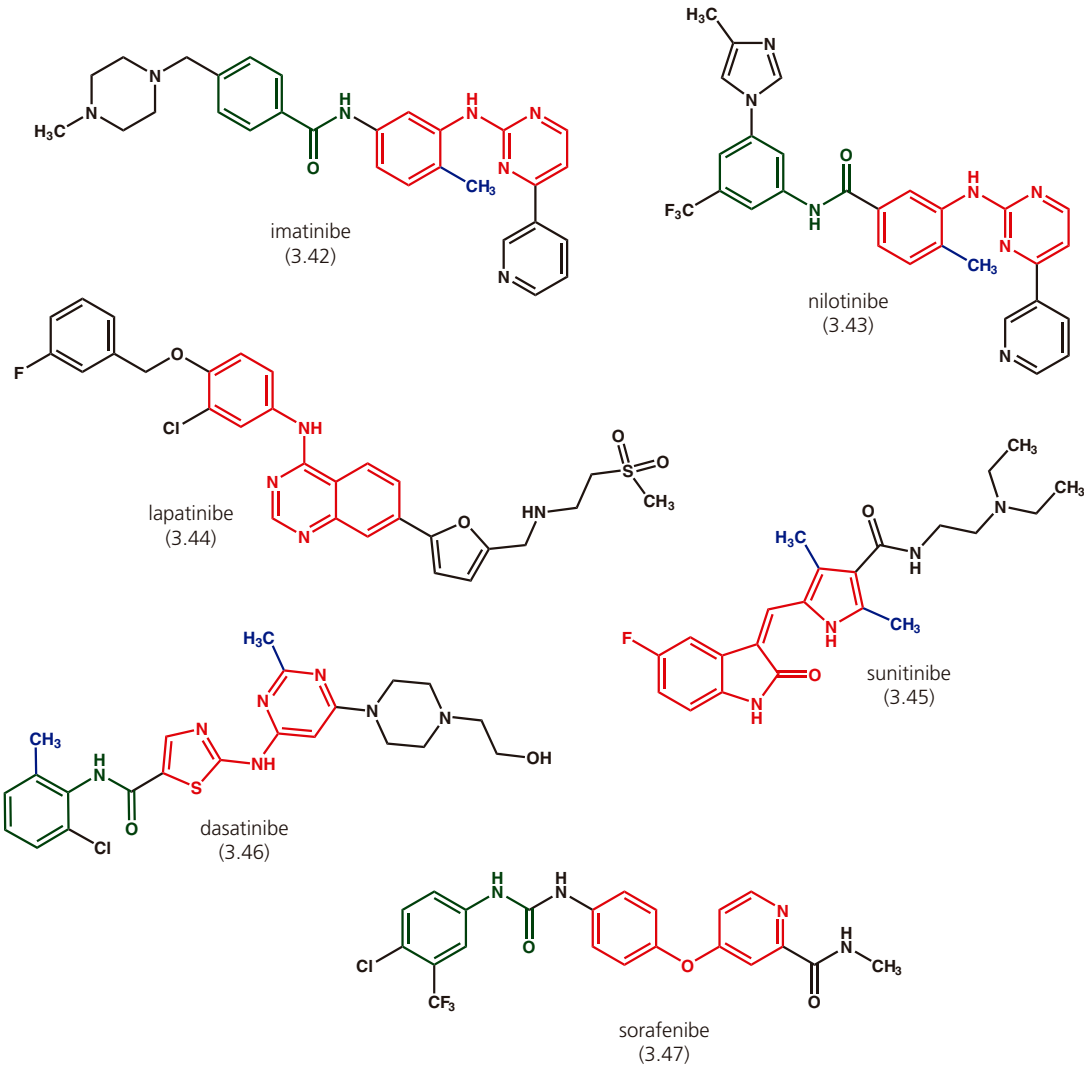
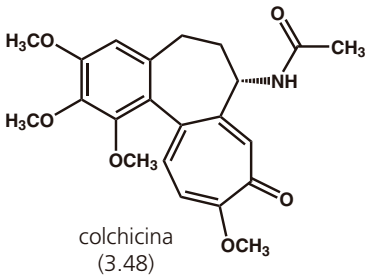
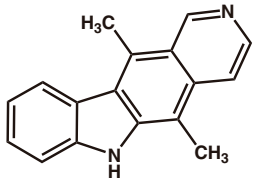
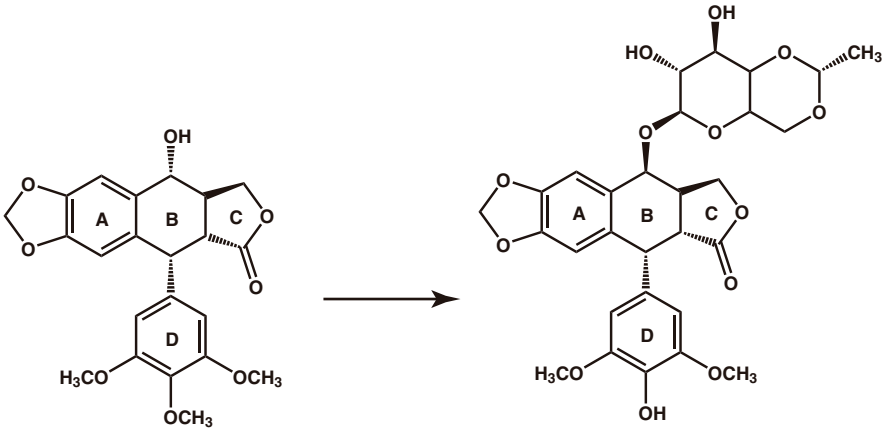


FIGURA **3.12** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASES.

purgantes, sendo, posteriormente, descobertas suas propriedades citotóxicas. A partir desse padrão molecular "selvagem", impróprio para uso terapêutico devido à toxicidade, modificações estruturais foram posteriormente introduzidas, especialmente em C-4 no anel B,levando à descoberta de novos agentes anticâncer como o etoposido (3.51).[45-46]

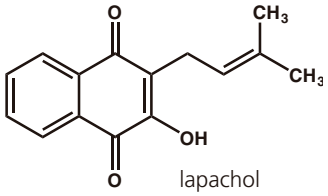

colchicina
(3.48)


elipticina
(3.49)



podofilotoxina
(3.50)

etoposido
(3.51)

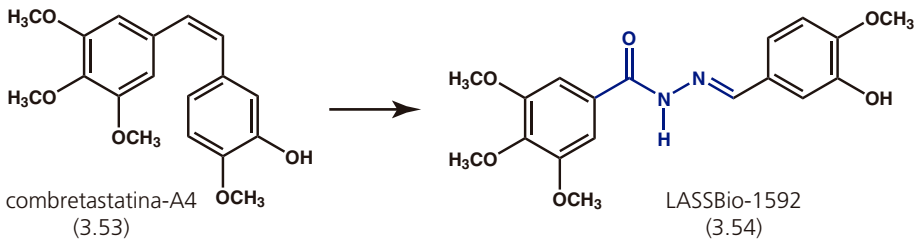


lapachol
(3.52)

Outro derivado com ações anticâncer é o lapachol (3.52), que ocorre em diversas Bignoneáceas brasileiras, onde foi detectado por Gonçalves de Lima em 1956.[47] Embora abundante no Ipê Roxo, essa naftoquinona cristalina não foi completamente estudada em termos da possível relação existente entre sua estrutura química e a ação anticâncer. Relatos de severa toxicidade em animais de laboratório preveniram o emprego terapêutico desse produto natural. Plantas dessa família, também denominadas Pau d'Arco no norte-nordeste do Brasil, produzem madeira imputrescível que contém lapachol.[48] Também foram descritas propriedades antiulcerogênicas, em modelo de úlcera experimental em animais de laboratório para o lapachol (3.52).

A combretastatina-A4 (CA-4, 3.53) foi isolada a partir da casca do salgueiro africano *Combretum caffrum,* em 1982.[49] É um derivado *cis*-estilbeno natural, que inibe fortemente a polimerização da tubulina através da interação no sítio de ligação da colchicina. Os resultados descritos em trabalho de Hsieh e colaboradores[50] sugerem que o padrão de substituição 3,4,5-trimetoxila do anel **A** e a *cis*-orientação entre os dois anéis aromáticos são requisitos estruturais aparentemente essenciais à ligação eficiente na tubulina. Um grande número de análogos sintéticos de CA-4 foram reportados,[51-55] de modo a procurar novos compostos com atividades antitumorais e menor resistência. No Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), uma série de novos análogos de CA4 foram concebidos e sintetizados (Figura 3.13), tendo sido obtidos compostos com potente efeito antitubulina, com maior estabilidade química do que a CA4.[56]

O desafio que representa a quimioterapia do câncer tem estimulado diversos grupos de pesquisa de produtos naturais ao estudo de distintas e inúmeras plantas. Trabalhos originais de Morris Kupchan e colaboradores permitiram a identificação das propriedades

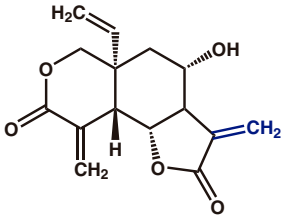


combretastatina-A4
(3.53)

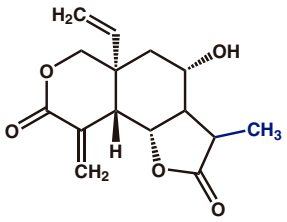
LASSBio-1592
(3.54)

FIGURA **3.13** ▶ NOVOS ANÁLOGOS DE CA4 DESENHADOS, SINTETIZADOS E AVALIADOS NO **LASSBio** / UFRJ.

antitumorais de dezenas de sesquiterpeno-lactonas isoladas de inúmeras Compostas, exemplificadas pela vernolepina (3.55).[57-58] O efeito farmacológico dessas substâncias deve-se, fundamentalmente, à presença da subunidade estrutural exo-metileno-γ-lactona, que atua como aceptor de Michael em reações endógenas com nucleófilos, formando adutos provavelmente responsáveis pelo efeito terapêutico. A hidrogenação catalítica dessa insaturação produziu derivados inativos, evidenciando o caráter farmacofórico dessa subunidade estrutural. A vernolepina (3.55) possui uma função α,β-insaturada suplementar, presente no sistema decalínico, tendo sido observado, nesse caso, atividade menos pronunciada para o di-hidroderivado (3.56), produto de hidrogenação seletiva da sua função exo-metileno-γ-lactona.



vernolepina
(3.55)



di-hidroderivado
(3.56)

O triptolido (3.57) é um tri-epóxido lactona diterpenoide com esqueleto abeo-abietano, também isolado por Morris Kupchan de *Tripterygium wilfordii* Hook.f (*Lei Gong Teng*) uma planta de origem chinesa da família Celastaceae, com propriedades farmacológicas, empregada para o tratamento de quadros inflamatórios. Essa substância de estrutura química instigante pela presença de três grupos epóxidos com estereoquímica relativa cis distribuídos nos anéis C e D apresentou potente atividade anticâncer em modelos farmacológicos de doença renal policística em ratos.[58-61] Entretanto, a investigação de suas propriedades antiangiogênicas, envolvendo células AsPC1, permitiu que pesquisadores da Universidade do Minnesota, EUA, identificassem sua atividade contra o câncer de pâncreas. Esse diterpeno também interfere com a cicloxigenase-2 (COX-2) e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), importantes mediadores dos processos inflamatórios, além de inibir o linfócito-T e ter apresentado efeito sobre a dor neuropática. Como muitos produtos naturais farmacologicamente atraentes, o triptolido (3.57) não apresentou propriedades fisico-químicas adequadas, o que limitou muito seu potencial terapêutico. Em consequência, um pró-fármaco sintético, minnelido (3.58), foi obtido e está sendo estudado clinicamente para indicação terapêutica no câncer de pâncreas de alto índice de mortalidade. O minnelido (3.58) foi planejado após a identificação dos efeitos anticâncer desejado do éster succinato (3.59) da hidroxila secundária presente no anel D do triptolido (3.57) (Figura 3.14).[62-63] Lamentavelmente, a determinação do tempo de meia-vida desse pró-fármaco na biofase não foi superior a dois minutos, obrigando os pesquisadores a introduzirem novas modificações moleculares capazes de permitirem seu emprego terapêutico, o que levou à síntese do hemitiocetal linear (3.60), posteriormente otimizado para o fosfato (3.58), que pode ser empregado terapeuticamente por via parenteral. Em fins de 2012, o FDA aprovou o uso do minnelido como pró-fármaco do triptolido para o tratamento do câncer de pâncreas.[64]

A Figura 3.15 ilustra esquematicamente a origem dos fármacos anticâncer, ou seja, de fontes naturais (vegetais e microrganismos), derivados sintéticos ou hemissintéticos de protótipos naturais "domesticados", assim como exemplifica alguns dos principais alvos terapêuticos desses fármacos. Ressalta-se que a identificação de alguns dos alvos terapêuticos ilustrados na Figura 3.15 somente foi possível graças aos estudos do mecanismo de ação dos protótipos naturais descobertos como antineoplásicos, que, em sua maioria, compreendem arquiteturas moleculares excepcionalmente características, representando autênticos quimiotipos inovadores.

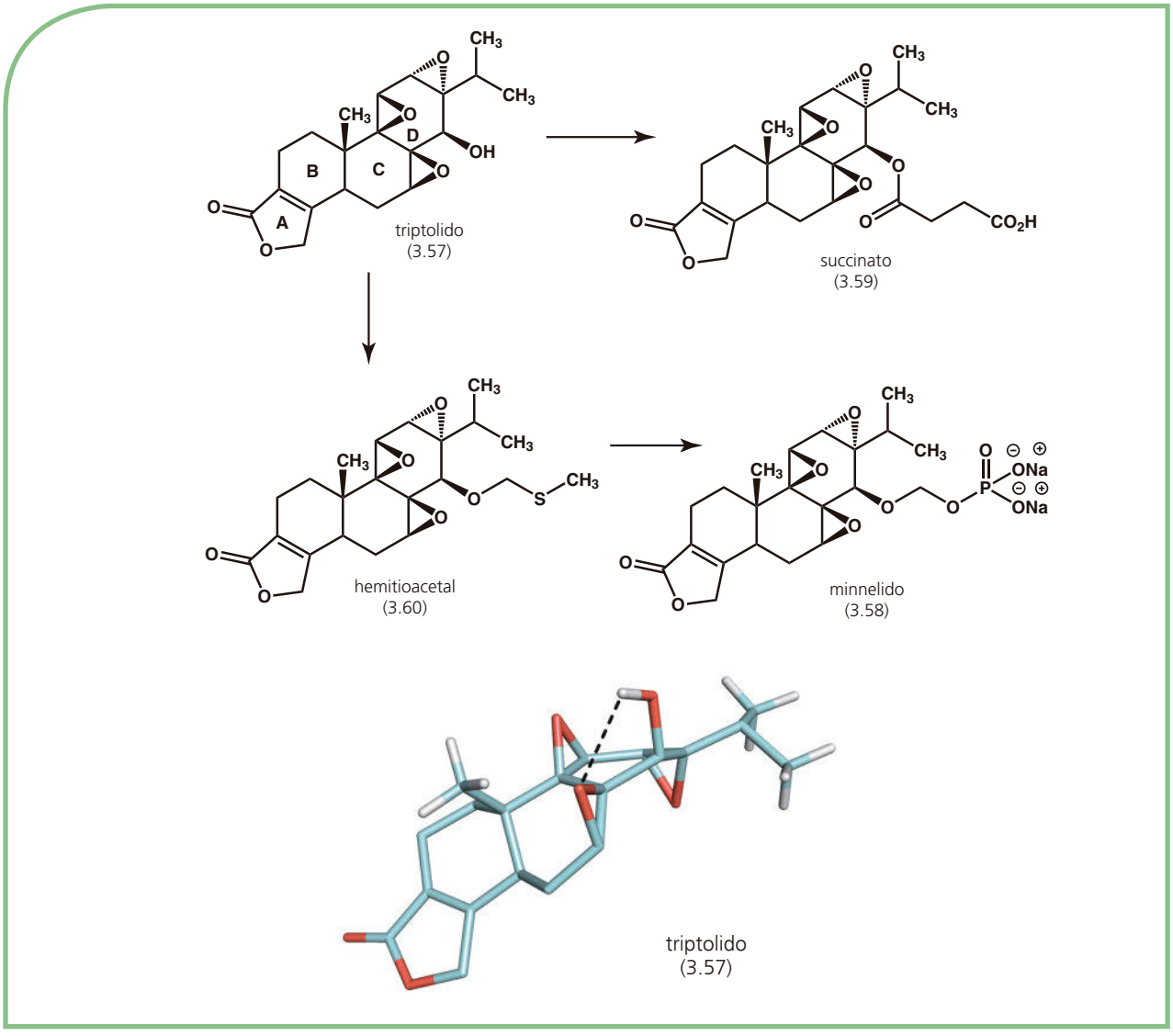


FIGURA **3.14** ▶ ESTRUTURA DO MINNELIDO (3.58) E 3D DO TRIPTOLIDO (3.57).

OS FÁRMACOS DOS AMERÍNDIOS

A despeito de ser conhecido de longa data, descrito em 1805 por Humbolt em virtude de sua utilização pelos ameríndios da região dos rios Amazonas e Orinoco na caça e na pesca, somente no final do século XIX, Boehm isolou a (+)-tubocurarina (3.61), principal princípio ativo do curare. Essa substância foi caracterizada em 1935 como sendo um sal quaternário de um alcaloide bisbenziltetraidroquinolínico. Essa substância presente em até 4% do extrato de *Chondrodendron tomentosum* (Menispermacéa) é responsável pelas propriedades paralisantes e letais do curare, especialmente devidas à sua ação sobre os receptores nicotínicos da acetilcolina nos músculos.[65] A tubocurarina (3.61) inspirou, em 1947, o surgimento da classe terapêutica dos bloqueadores ganglionares, relaxantes musculares úteis em cirurgias intestinais, tendo como principais representados o hexametônio (3.62), succinilcolina (3.63) e pancurônio (3.64) (Figura 3.16).

O curare foi também reponsável pelo início dos estudos sobre a relação estrutura química e atividade biológica (SAR), tendo sido tema do primeiro trabalho publicado sobre SAR em química medicinal, datado de 1869.

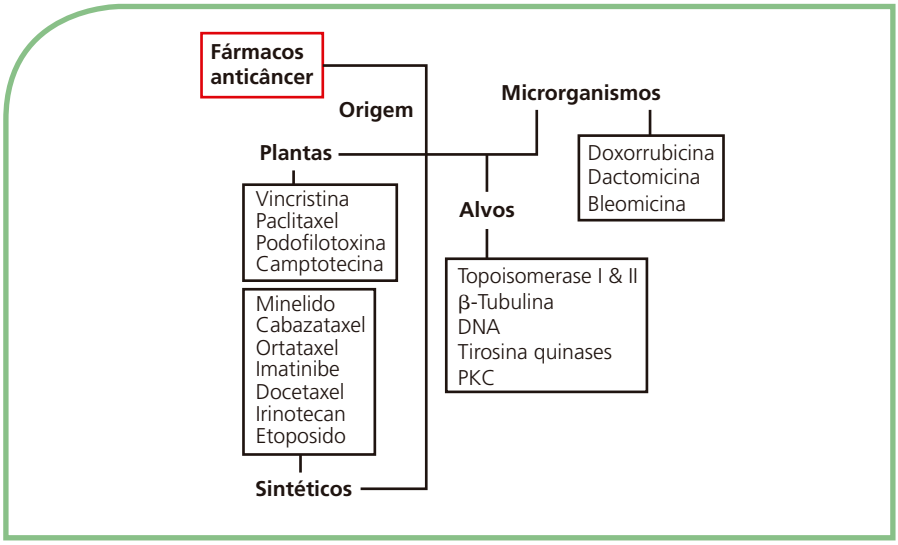
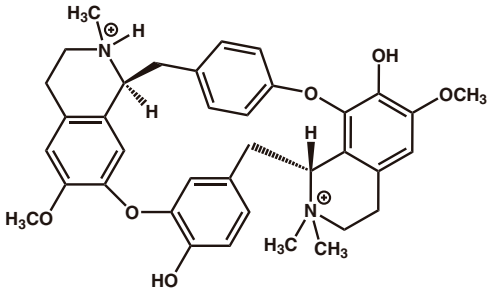


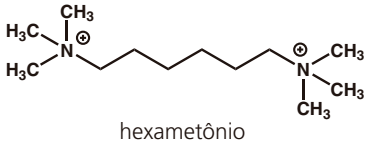
FIGURA **3.15** ▶ ORIGEM E ALVOS TERAPÊUTICOS DE ALGUNS FÁRMACOS ANTICÂNCER.

PRODUTOS NATURAIS ORIUNDOS DA VIA DO ISOPRENO

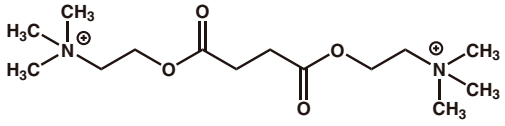
O zoapatanol (3.65), diterpeno com padrão estrutural particular, representante da classe dos oxepanos, possuindo um anel de sete membros oxigenado, foi isolado de folhas da planta mexicana *Montanoa tomentosa*,[66-67] empregada na medicina popular como contraceptiva. Estudos recentes com esse terpeno (3.65) evidenciaram suas propriedades espasmogênicas, confirmadas pela contração induzida em tiras de útero de cobaia *in vitro*. Esses resultados comprovam, em parte, as propriedades abortivas do extrato aquoso de "*zoapatle*".



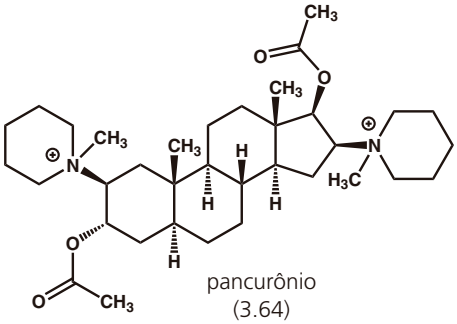
(+)-tubocurarina
(3.61)



hexametônio
(3.62)

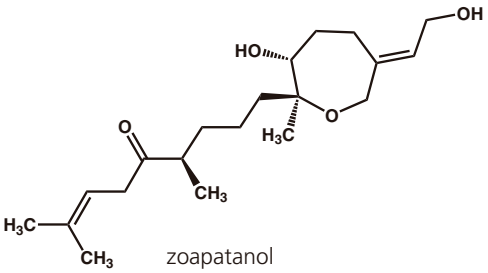


succinilcolina
(3.63)



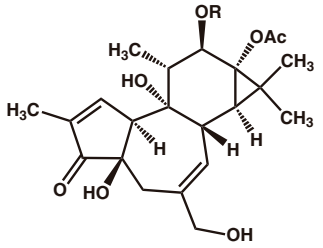
pancurônio
(3.64)

FIGURA **3.16** ▶ BLOQUEADORES ANGLIONARES ORIGINADOS DO CURARE.

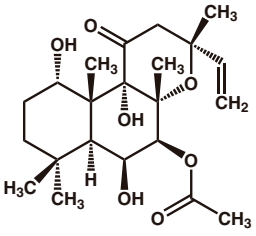


zoapatanol
(3.65)

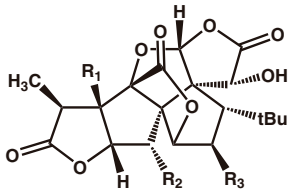
Os diésteres de forbol (3.66) são também diterpenos, com padrão estrutural diverso, capazes de atuarem como indutores da biossíntese de DNA e, consequentemente, do crescimento celular, por meio da modulação da enzima proteína-quinase C. Outro importante diterpeno com padrão estrutural distinto, isolado do extrato da planta indiana *Coleus forskohlii,* é a forscolina (3.67), que apresenta acentuada atividade inotrópica e vasodilatadora. Essa propriedade deve-se, essencialmente, à sua capacidade de estimular diretamente a subunidade catalítica da adenilatociclase, resultando em aumento da concentração intracelular do segundo mensageiro AMPc.



(3.66) R = $CO(CH_2)_nCH_3$

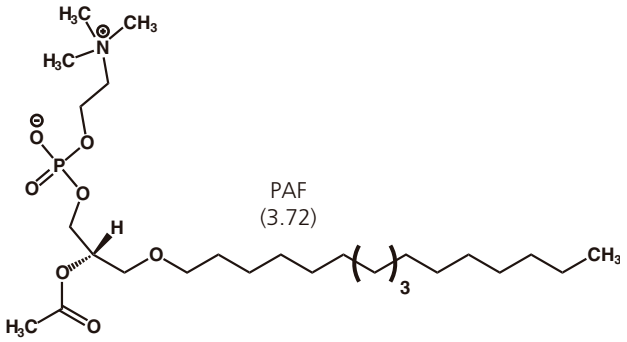


forscolina
(3.67)



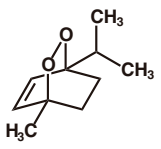
(3.68) R_1 = OH; R_2 = H; R_3 = H
(3.69) R_1 = OH; R_2 = OH; R_3 = H
(3.70) R_1 = OH; R_2 = OH; R_3 = OH
(3.71) R_1 = H; R_2 = OH; R_3 = OH

A medicina tradicional chinesa,[68] desde muito tempo atrás, tem contribuído para a descoberta de novos produtos naturais bioativos. Um exemplo clássico dessa importante contribuição pode ser ilustrado pelo isolamento de terpenos polioxigenados do extrato da árvore conhecida como ginkgo, isto é, *Ginkgo biloba*. Posteriormente, os trabalhos de Nakanishi[69] permitiram a elucidação das estruturas de quatro substâncias complexas denominadas ginkgolidos A (3.68), B (3.69), C (3.70) e M (3.71). Esses compostos naturais apresentam importantes propriedades antitrombóticas, sendo caracterizados como potentes antagonistas dos receptores do fator de ativação plaquetária (PAF, 1-*O*-hexadecil/*O*-octadecil-2-[*R*]-acetil-*sn*-glicero-fosforilcolina). 3.72).[70-71]

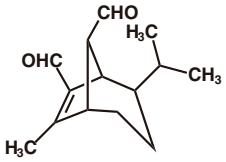


PAF
(3.72)

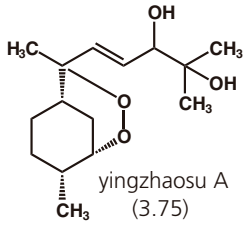
Produtos naturais, estruturalmente mais simples, como o ascaridol (3.73), o helmintosporal (3.74) e o yingzhaosu A (3.75),[72] apresentando a função endoperóxido foram isolados, e foram identificadas suas propriedades anti-helmintícas e antimalarial, respectivamente.



ascaridol
(3.73)



helmintosporal
(3.74)



yingzhaosu A
(3.75)

OUTRAS CLASSES QUÍMICAS DE PRODUTOS NATURAIS: BIFENILA

Outras classes químicas de produtos naturais, além dos terpenos, apresentam importantes propriedades biológicas como ilustra o gossipol (3.76), derivado fenólico presente no óleo da semente do algodão (*Gossypium sp.*, Malvacéa), que foi amplamente empregado na China como contraceptivo masculino. Essas propriedades foram confirmadas em 1980, tendo sido sugerido que o gossipol (3.76) atue como inibidor reversível da espermatogênese.[73]

Essa substância natural tem importantes características estruturais, constituindo exemplo de atropoisomerismo natural,[74-75]* com um padrão simétrico bis-α-naftol funcionalizado que assegura a atividade ótica, embora não possua nenhum centro estereogênico e apresente um eixo de simetria C_2.

A natureza 2,2-bis-naftalênica 1,3-tetra-substituída de sua estrutura obriga os anéis aromáticos a adotarem conformações não-coplanares, especialmente devido à presença dos grupamentos 3- e 3'-metila (Figura 3.17) que "fixam" as conformações não-planares, criando um elemento de dissimetria molecular, responsável pela sua atividade ótica. Ademais, a presença de uma função *peri*-hidroxialdeído a leva à formação de ligação-H intramolecular (Figura 3.17), que favorece a formação de anel lactol (3.77), permitindo que esse produto natural possua três formas tautoméricas. O gossipol (3.76) é um exemplo de polimorfismo natural e apresenta diferentes estruturas cristalinas dependentes do solvente de recristalização empregado.

Posteriormente identificaram-se para o gossipol (3.76) propriedades antivirais, particularmente contra *Herpes* genital, atribuídas à sua capacidade de estimular a biossíntese de interferons.[76-77]

* Atropoismerismo: este tipo de isomeria foi apresentado no Capítulo 1.

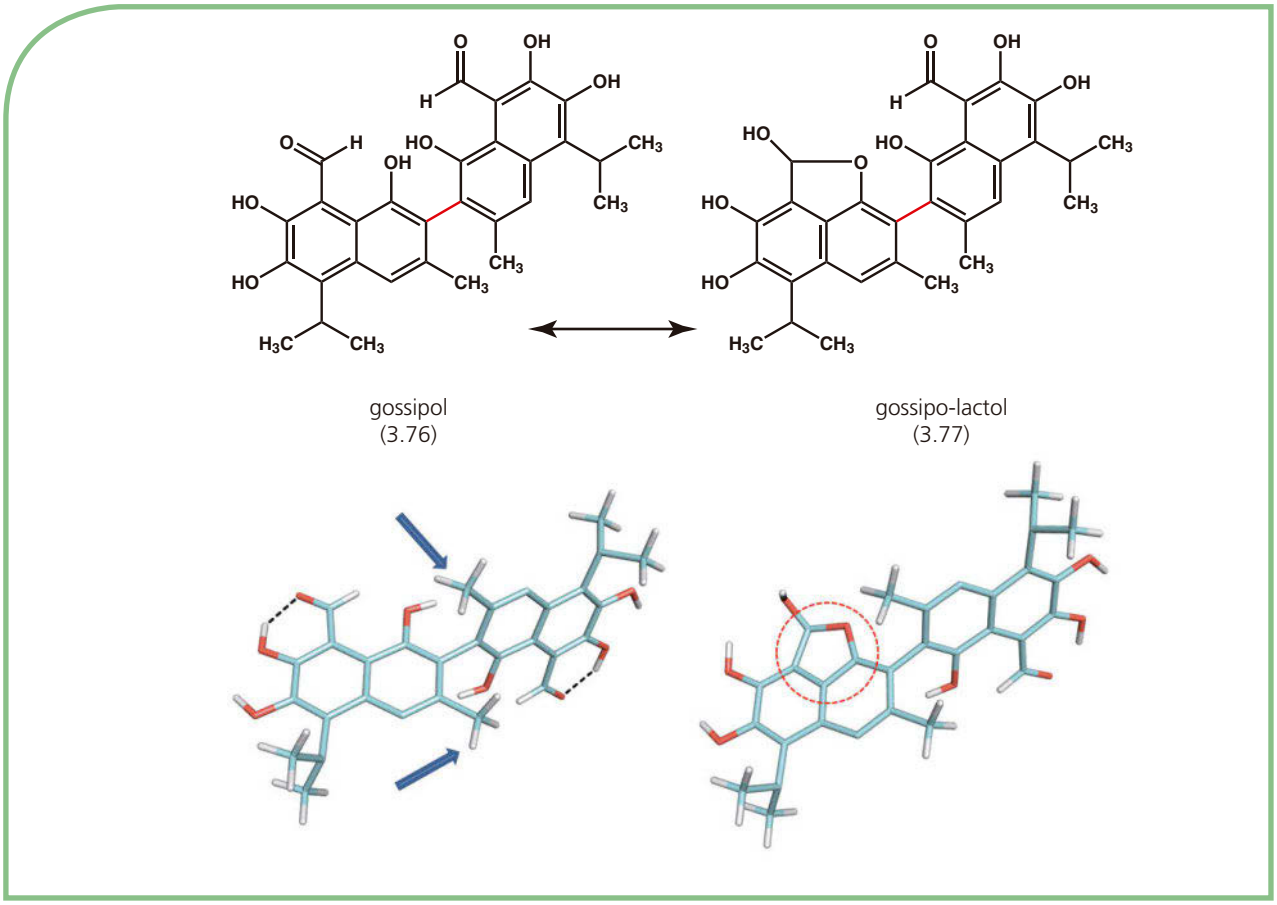
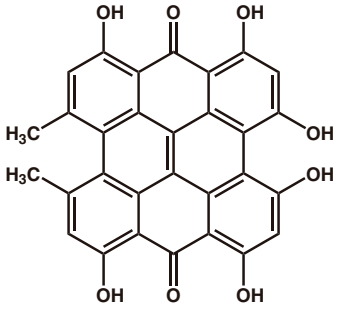


FIGURA **3.17** ► VISÃO TRIDIMENSIONAL DO GOSSIPOL (3.76) (PYMOL 1.4.1) DESTACANDO, EM VERMELHO, O ANEL LACTOL (3.77) (À DIREITA), AS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULARES INDICADAS PELO TRACEJADO PRETO (À ESQUERDA) E OS GRUPAMENTOS METILÍCOS RESPONSÁVEIS PELA QUIRALIDADE AXIAL DO GOSSIPOL.



hipericina
(3.78)

A hipericina (3.78), derivado fenólico da classe das naftodiantronas, é um dos componentes químicos do extrato alcoólico de *Hypericum perforatum* (*Hypericaceae*), utilizado como psicofitofármaco com propriedades antidepressivas.

Esse produto natural aromático (3.78), planar, ocorre com outros dez componentes no extrato da Erva de São João, de uso medicinal, tendo sido, recentemente, atribuído ao derivado de floroglucinol prenilado, hiperforina (3.79), também presente entre os componentes de *H. perforatum,* as propriedades antidepressivas do extrato.

A hiperforina (3.79, Figura 3.18) é uma mistura de tautomêros conforme indicaram os dados espectroscópicos de RMN ^{1}H. Trabalhos recentes de Verotta e colaboradores[78] permitiram a identificação, no extrato das partes aéreas da planta, de alguns produtos de oxidação da hiperforina (3.79), demonstrando sua labilidade. A avaliação desses produtos de oxidação em bioensaios empregando sinaptossomas de cérebro de ratos permitiu evidenciar uma atividade dez vezes inferior à hiperforina (3.79) na inibição da reabsorção de serotonina, sugerindo que a oxidação do produto natural impeça o equilíbrio tautomérico que parece ser relevante para a atividade do extrato (Figura 3.18).

PRODUTOS NATURAIS ANTIOXIDANTES

Inúmeros produtos naturais vegetais possuem importantes propriedades antioxidantes, antecipando possível aplicação terapêutica. Dentre as inúmeras substâncias conhecidas com essas propriedades, destaca-se o resveratrol (3.80), que ocorre nos vinhos, sobretudo tinto, que apresentou importantes propriedades moduladoras do fator de necrose tumoral-α (TNF-α),[79] importante citocina pleiotrópica sinalizadora de processos inflamatórios. A investigação *in silico* de seu potencial inibidor da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-1 e 2 (PGHS-1 e PGHS-2) foi investigado por Kümmerle e colaborado-

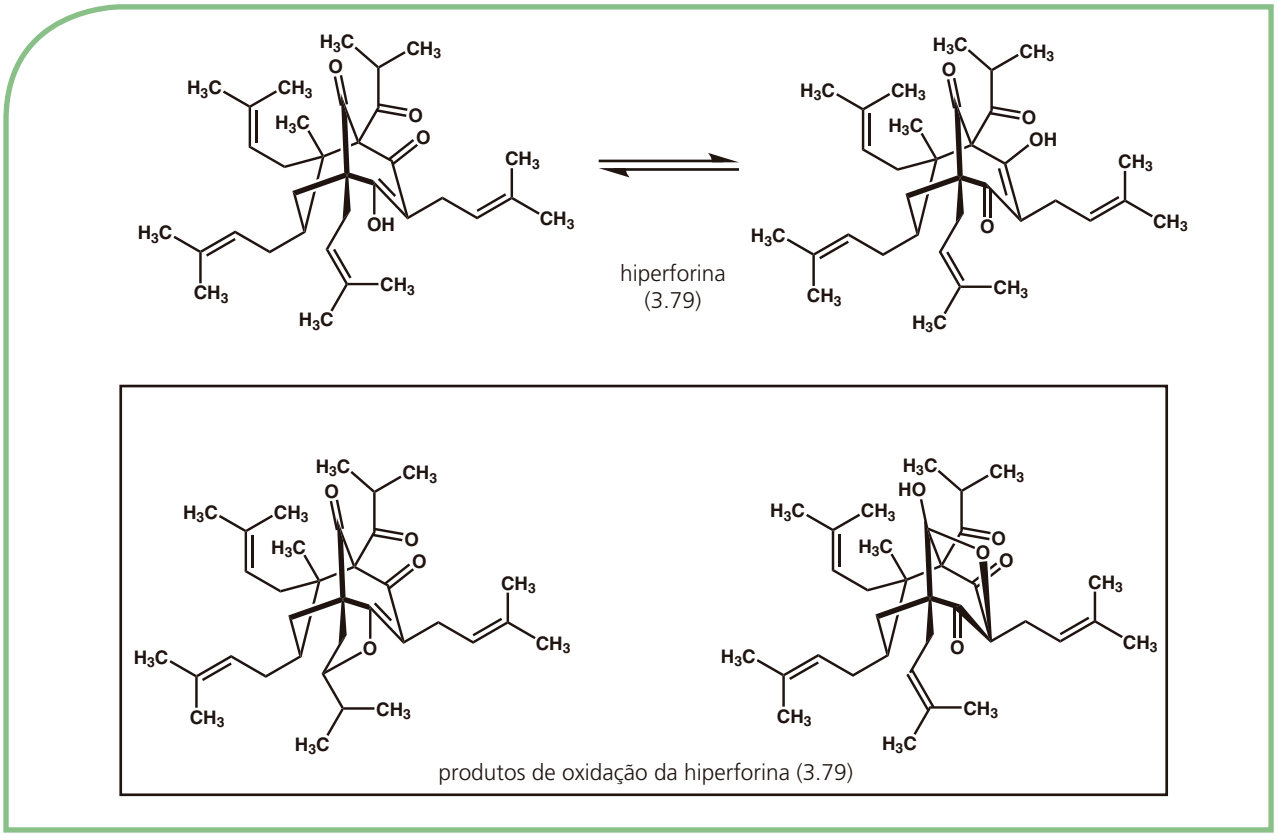
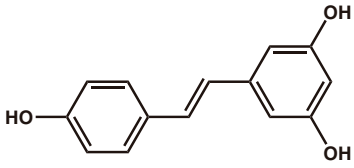


FIGURA **3.18** ▶ TAUTÔMEROS DA HIPERFORINA (3.79) E SEUS PRODUTOS DE OXIDAÇÃO.

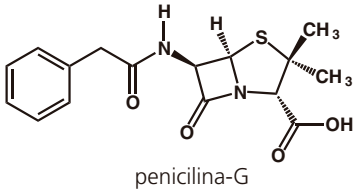
res,[80] que evidenciaram, por técnicas de ancoramento molecular, energia de interação favorável ao reconhecimento do flavonoide (3.80) pela PGHS-1 em seu sítio peroxidase.



resveratrol
(3.80)

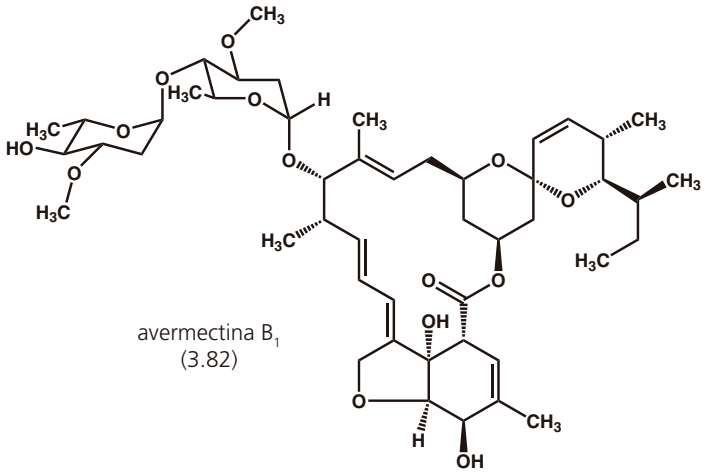
A DIVERSIDADE MOLECULAR DOS PRODUTOS NATURAIS NÃO VEGETAIS

Diversos produtos naturais com importantes propriedades farmacológicas foram identificados em diversas espécies de fungos, especialmente agentes quimioterápicos como os antibióticos β-lactâmicos, exemplificado pela penicilina G (3.81), que serão tratadas com mais detalhes adiante.



penicilina-G
(3.81)

A avermectina B_1 (3.82),[81] um macrolido isolado de *Streptomyces sp.*, é um potente agente anti-helmíntico com amplo espectro de ação, sendo recomendado, inclusive, para o combate ao *Schistosoma mansoni*.

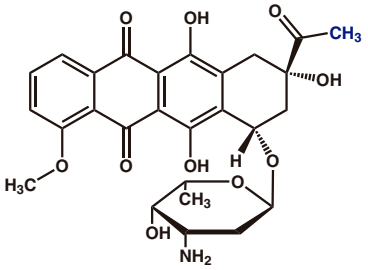


avermectina B_1
(3.82)

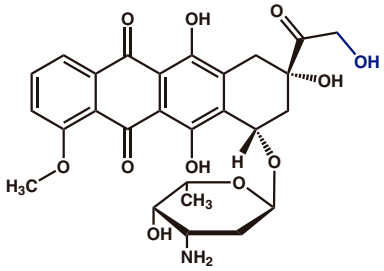
Diversos agentes anticâncer, com diferentes mecanismos de ação, são de origem natural,[82-89] como os derivados antraciclínicos isolados de *Streptomyces sp.,* destacando-se a daunorrubicina (3.83) e o análogo hidroxilado doxorrubicina (3.84), potentes fármacos antineoplásicos, como a bleomicina A_2 (3.85, Blenoxano®), isolada de *Streptomyces werticullus* por Umezawa em 1965, que ingressou no arsenal terapêutico mais recentemente.[74]

O mecanismo de ação antineoplásica da daunorrubicina (3.83) foi elucidado, evidenciando que a unidade naftoquinônica desse produto natural é o principal *grupamento farmacofórico*, sofrendo ação de uma quinona-oxidase que leva à formação de espécies radicalares reativas responsáveis pela formação de ligações covalentes (Figura 3.19), irreversíveis, que promovem a inibição do crescimento celular.[90]

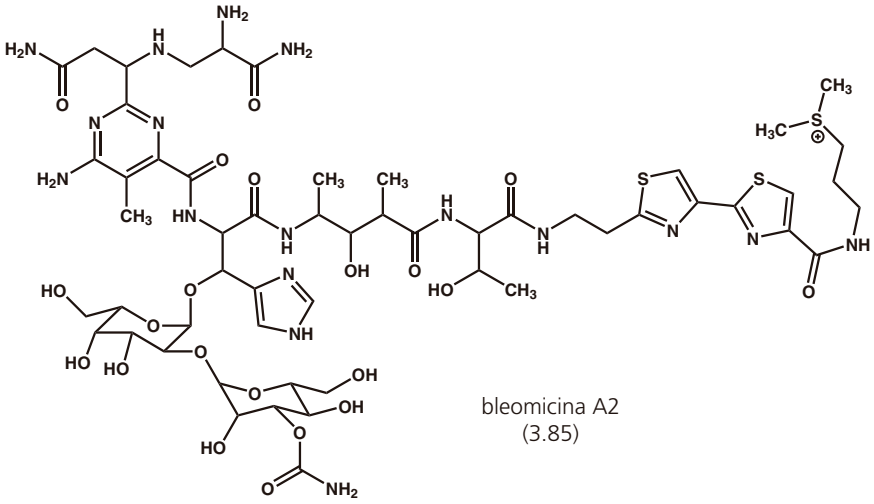
A rapamicina (3.87) é mais um exemplo importante de produto natural de fungo com propriedades antitumorais. É um derivado macrólido, produzido por *Streptomyces hygroscopius* que, inicialmente, apresentou propriedades antifúngicas ativas contra *Candida albicanis*, *Aspergillus fumigatus* e *Cryptocossus neoformans*. Pouco depois da sua descoberta, em 1975, suas propriedades imunossupressoras foram detectadas, o que mais tarde levou ao estabelecimento da rapamicina ou sirolimus como um potente agente imunossupressor com indicação como adjuvante na prevenção de rejeição em pacientes transplantados. Na década de 1980, as propriedades anticancerígenas da rapamicina foram identificadas no Instituo Nacional do Câncer (*National Cancer Institute [NCI]*) dos Estados Unidos, embora seu mecanismo de ação exato tenha permanecido desconhecido até muitos anos mais tarde.[91] Na década de 1990, observou-se um enorme avanço nessa área quando o mecanismo de ação da rapamicina foi elucidado como sendo a inibição da proliferação celular e da progressão do ciclo celular por ação sobre mTOR – uma serina-treonina quinase envolvida na proliferação celular.[92] A partir dos primeiros estudos sobre a relação entre a estrutura química e a atividade antiproliferativa celular, realizados com intuito de se obterem derivados estruturalmente modificados com melhor perfil farmacocinético, diversos laboratórios de pesquisa de universidades e



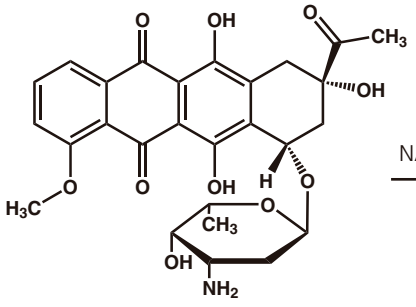
daunorrubicina
(3.83)



doxorrubicina
(3.84)

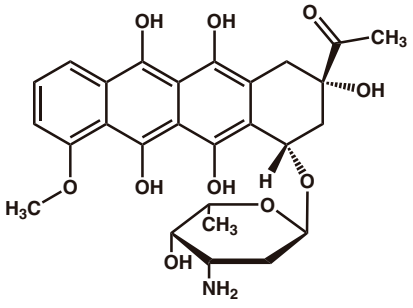


bleomicina A2
(3.85)

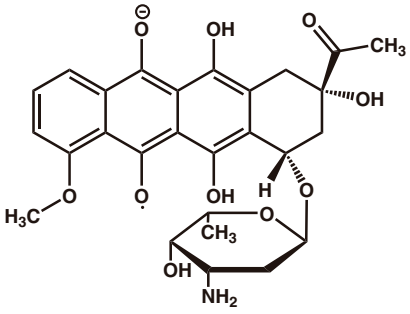


daunorrubicina
(3.83)

NAPH-quinona
oxidase



daunorrubicina
hidroquinona
(3.86)

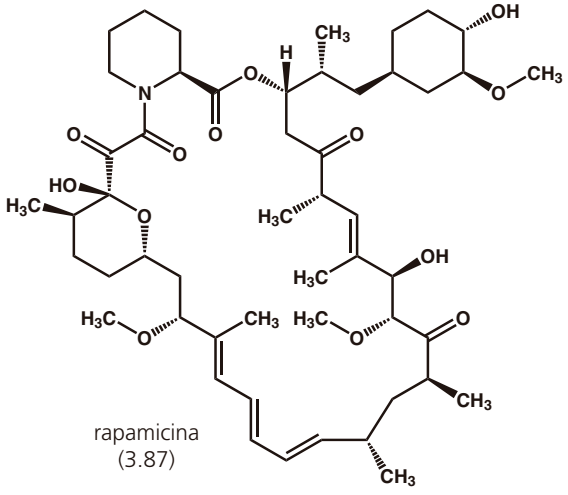


ânion-radical *para*-benzossemiquinona daunorrubicina
(3.86a)

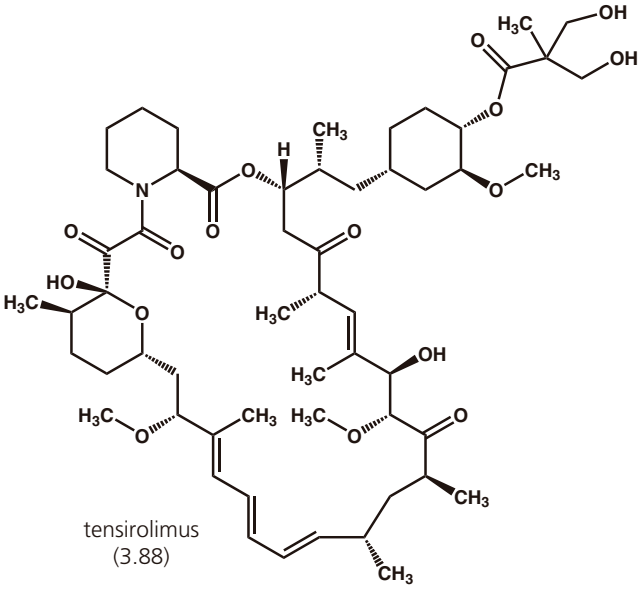
FIGURA **3.19** ► MECANISMO DE AÇÃO DA DAUNORRUBICINA (3.83).

empresas farmacêuticas obtiveram novos derivados estruturalmente modificados, identificando o tensirolimus (CCI-779; 3.88), o everolimus (RAD001; 3.89) e ridaforolimus (AP-23573; 3.90) que apresentaram promissoras propriedades terapêuticas com adequado perfil farmacocinético. O primeiro (3.88) foi aprovado para uso pelo FDA em 2007, com a indicação terapêutica para tratamento do carcinoma renal. Dois anos após, foi autorizado, para o mesmo uso, o everolimus (3.89), que teve ampliado seu emprego, em 2012, para o tratamento de tumores pancreáticos. Ambos são pró-fármacos, que sofrem ação enzimática para liberar a forma ativa.[93]

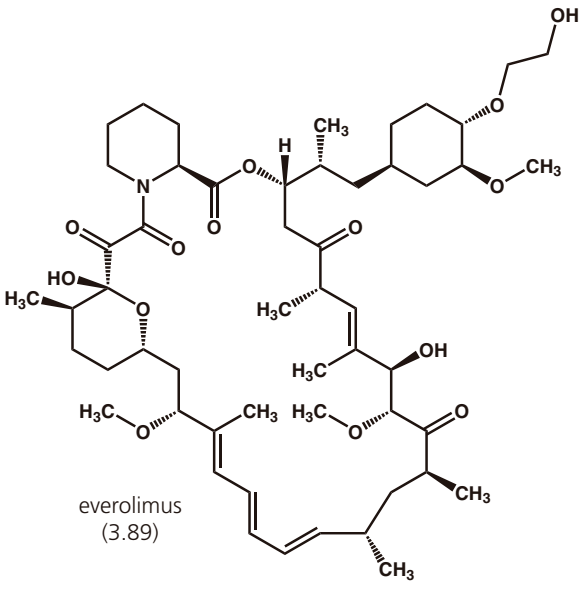
A gliotoxina (3.91), isolada de diversas espécies de *Aspergillus*, possui estrutura bastante sugestiva, ilustrando a diversidade molecular de substâncias originárias de fungos. Esse composto, com propriedades antibióticas, conhecido desde 1936, teve sua estrutura elucidada em 1958 e sua síntese descrita em 1976. Apresenta como característica estrutural marcante a presença de uma unidade di-hidropirazino[1,2-*a*]indolodiona e uma ponte dissulfeto responsável por sua instabilidade térmica. O mecanismo molecular de ação desse produto natural parece estar relacionado à função dissulfeto (Figura 3.20).[94]



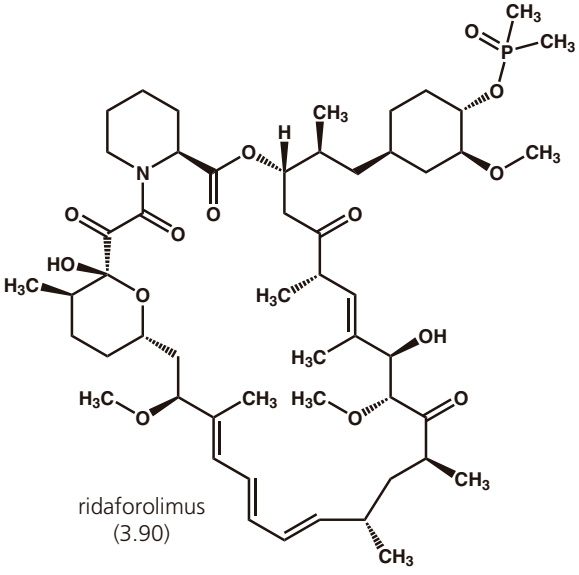
rapamicina
(3.87)



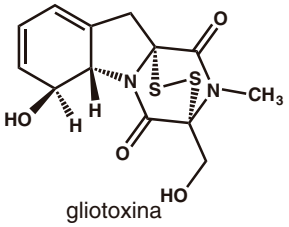
tensirolimus
(3.88)



everolimus
(3.89)



ridaforolimus
(3.90)



gliotoxina
(3.91)

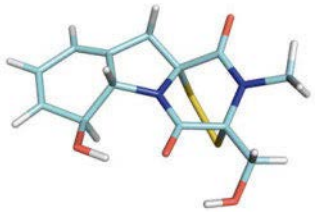


FIGURA **3.20** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DA GLIOTOXINA (3.91), INDICANDO A PONTE DISSULFETO (EM AMARELO) (PYMOL 1.4.1).

OUTROS PRODUTOS NATURAIS DE FUNGOS

O fungo do genêro *Claviceps purpurea* fornece os alcaloides do Ergot, conhecidos desde 1875 por suas potentes propriedades ocitócicas, identificadas pelo farmacêutico francês Charles Tarnet. Graças a esse perfil farmacológico, a primeira edição da Farmacopeia Americana de 1820 já os incluia como fitofármacos. As propriedades estimulantes das contrações do miométrio foram, algum tempo após, atribuídas aos componentes estruturalmente relacionados ao ácido lisérgico (3.92), principal componente da fração solúvel em água dos alcaloides indólicos do Ergot, que, após praticamente dois séculos, ainda integram diversas farmacopeias.[95] Destes alcaloides, prepararam-se a metisergida (3.93), fármaco semissintético originário da ergotamina (3.94), principal representante da fração alcaloídica do Ergot, insolúvel em água.

As modificações estruturais introduzidas ao nível de C-8 (**a**) na ergotamina (3.94) modificaram seu perfil de antagonista α-adrenérgico para serotoninérgico, responsável pela principal indicação terapêutica da metisergida (3.93) no tratamento preventivo da enxaqueca crônica.[96] A presença da unidade *N*-metilindol na metisergida (3.93) assegurou a proteção metabólica necessária garantindo uma vida média adequada na biofase, por prevenir o efeito conjugativo de primeira passagem, descrito no Capítulo 2.

Os alcaloides do Ergot originaram também o LSD (3.95, dietilamida do ácido lisérgico), descoberto por Albert Hoffmann nos laboratórios Sandoz em 1943, quando modificava a estrutura do ácido lisérgico visando otimizar suas propriedades ocitócicas. Quando Hoffmann, inspirado na estrutura da niquetamida (3.96) que possui a unidade dietilamidíca, decidiu preparar derivado análogo do ácido lisérgico (3.92), não imaginava que fosse obter uma das drogas alucinógenas mais potentes (Figura 3.21).[97] Inúmeros relatos das propriedades dessa droga foram feitos, destacando-se seu poderoso efeito "*rebote*" relacionado à estrutura. Uma explicação para esse efeito decorre de sua natureza amídica que, diferentemente do ácido de origem, tem maiores propriedades hidrofóbicas que favorecem sua passagem pela barreira hematencefálica (BHE) de natureza lipofílica. Ao nível do SNC, esta substância é reconhecida pelos receptores serotoninérgicos, visto sua analogia estrutural com a serotonina (3.17), resultando nos efeitos alucinógenos. Por outro lado, amidases centrais podem hidrolisar a função amida liberando o ácido original que, não podendo atravessar de volta a BHE, se acumula no SNC favorecendo o aparecimento dos efeitos alucinógenos tempos depois do uso da droga (efeito *"rebote"*). Embora de estrutura similar à serotonina (3.17), o LSD (3.95) não é substrato para a ação da monoaminoxidase (MAO), principal enzima degradativa da serotonina central (Figura 3.22), o que contribui para seu acúmulo e potencializa o efeito *"rebote"*.

A descoberta do LSD (3.95) fez de Hoffmann um dos principais especialistas em substâncias psicodélicas,[97] tendo evidenciado, durante seus estudos com os alcaloides do Ergot, a isomerização base-catalisada do ácido lisérgico (3.92), que possui o grupamento ácido carboxílico em configuração equatorial com pKa de 7,86, em ácido isolisérgico (3.97) de pKa 8,31, com o grupamento ácido de configuração epimérica (Figura 3.21).

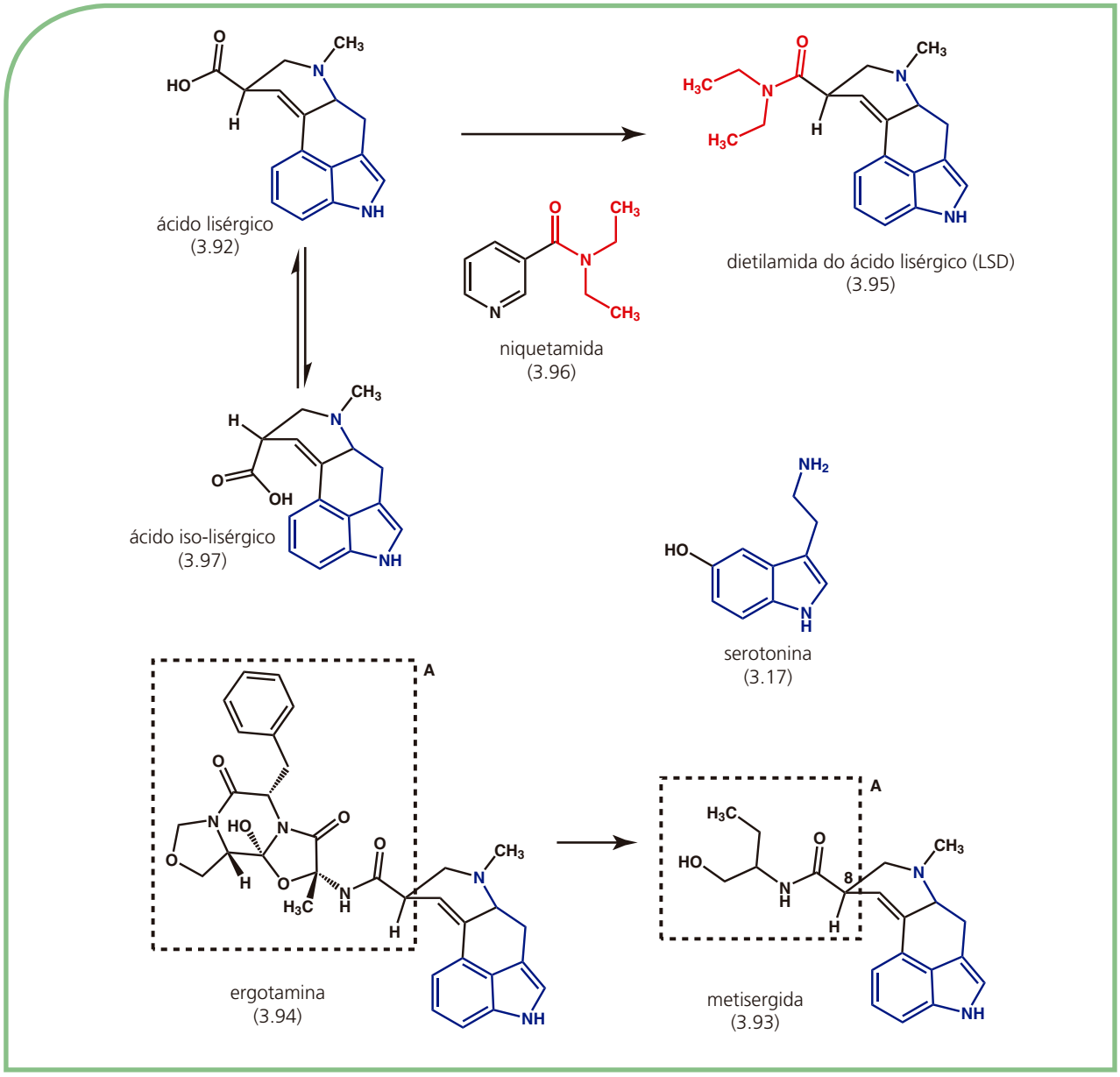


FIGURA **3.21** ▶ GÊNESE DO LSD (3.95) E ESTRUTURAS DOS ALCALOIDES ERGOTAMINA (3.94) E METISERGIDA (3.93).

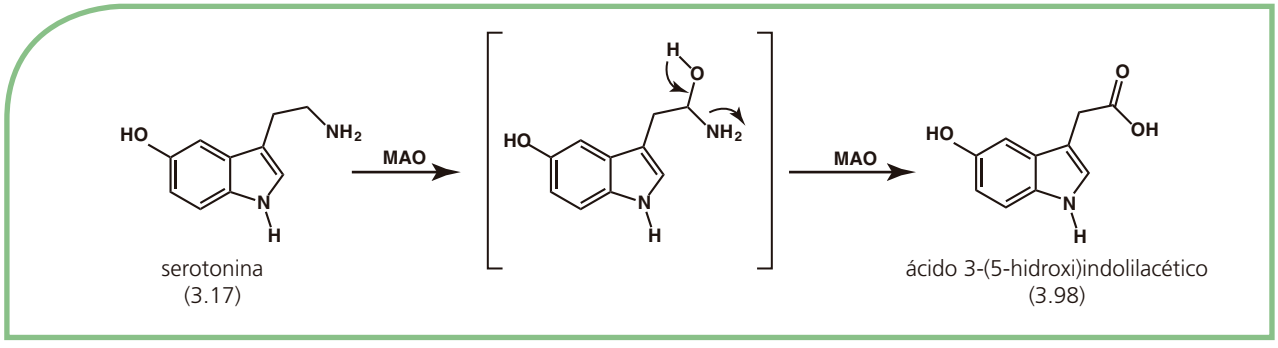


FIGURA **3.22** ▶ MECANISMO DE AÇÃO DA MAO SOBRE A SEROTONINA.

Outra importante e promissora classe de substâncias de fungos são as toxinas sesquiterpênicas denominadas tricotecenos, conhecidas desde 1962 e produzidas por diversas espécies como *Fusarium*, *Myroyhecium*, *Trichothecium* e *Trichoderma,* comumente encontradas em cereais e em arroz parasitados. Essa classe de substâncias naturais apresentou importantes propriedades anti-fúngicas, antibióticas e citostáticas. Constitui-se de quinze dezenas de representantes, alguns identificados em *Compostas* (p. ex., *Baccharis spp*.), devido à relação simbiótica destas plantas com certas espécies de fungos. A verrucarina-A (3.99), facilmente encontrada como contaminante de algumas comidas, consiste em um triéster macrocíclico com um sistema tricíclico fundido que é o principal grupamento responsável pela toxicidade desta substância, merecendo a denominação de *grupamento toxicofórico*. A despeito de apresentar em sua estrutura uma função epóxido, lábil em meio ácido, a verrucarina-A (3.99, Figura 3.23)[98] apresenta toxicidade por via oral, embora seu índice de letalidade seja inferior quando administrada por via venosa em animais de laboratório. O mecanismo de ação dessa substância compreende a inibição da biossíntese de proteínas.

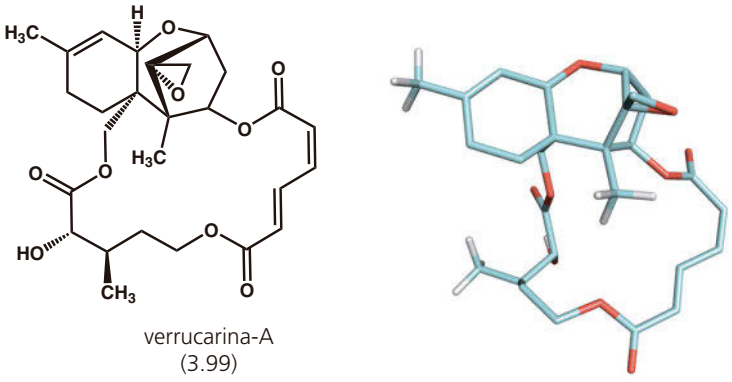
Inúmeros padrões estruturais distintos foram identificados em diferentes espécies de fungos do gênero *Fusarium sp*. Em 2011, foi relatada a ocorrência da fusarisetina A (3.100),[99] produto natural de intrigante estrutura 6,6,5,5,5-pentacíclica fundida e funcionalizada com importantes propriedades antiproliferativas celulares. Sua estrutura foi elucidada empregando-se a técnica de análise cristalográfica por raios X, e cabe ressaltar dois aspectos de sua estrutura: a presença de dez centros estereogênicos e o motivo estrutural 5,5,5-tricíclico.

DO BOLOR AO MAIOR SUCESSO DE MERCADO DA HISTÓRIA: AS ESTATINAS

Uma das mais importantes contribuições à medicina no século XX foi a descoberta das estatinas. Essa classe terapêutica de medicamentos antilipêmicos foi a de maior impacto mercadológico na história da indústria farmacêutica e atua como inibidores da enzima-chave na biossíntese do colesterol, a α-hidroximetilglutaril Co-A redutase (HMGCoAR). Pertence a essa classe terapêutica o medicamento com maior volume de vendas de todos os tempos, o primeiro a romper a barreira de dois dígitos em bilhões de dólares em vendas mundiais anuais, a atorvastatina (3.106) (Figura 3.24).

Em 1976, um pesquisador japonês, Akira Endo, trabalhando nos laboratórios Sankyo Co., isolou do fungo *Penicillium citrinum* o derivado policetídeo ML236B, denominando-o compactina ou mevastatina (3.101).[100]

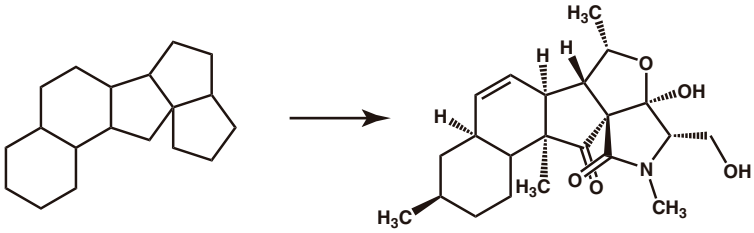
Pouco tempo depois, a mesma substância foi identificada em outra espécie de *Penicillium*, ou seja, *P. brevicompactum,* por A. G. Brown e colaboradores nos laboratórios Beecham Pharmaceuticals, na Inglaterra.[101]



verrucarina-A
(3.99)

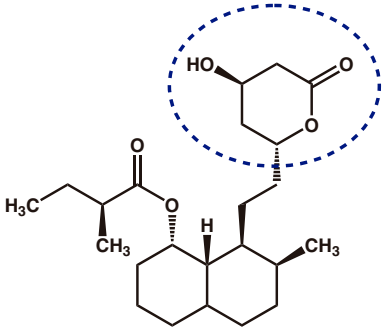
FIGURA **3.23** ▶ ESTRUTURA BI E TRIDIMENSIONAL DA VERRUCARINA-A (3.99) (PYMOL 1.4.1).

Esse composto, por possuir em sua estrutura a função γ-lactona-β-hidroxilada, que em sua forma acíclica pode mimetizar o intermediário envolvido na redução de 5-HMGCo-A, promovida pela HMG-CoA redutase (HMGCo-AR), foi ensaiado, com base nesta similaridade molecular, como candidato a inibidor desta enzima. De fato, esse metabólito isoprenoide de fungo apresentou maior afinidade pela enzima do que o próprio substrato natural, a mevalolactona, com Ki = 1,4 nM, configurando-se como inibidor competitivo da HMGCo-AR.

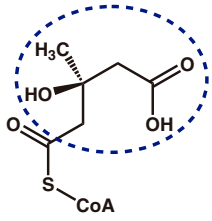


fusarisetina A
(3.100)

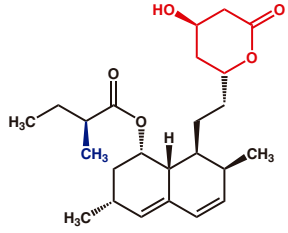
A identificação desse inibidor natural incentivou diversos laboratórios de pesquisa a dedicarem esforços na busca de outros derivados ativos sobre a HMGCo-AR. Destaca-se, nessa corrida, o laboratório Merck, New Jersey, EUA, que, por intermédio do seu então diretor de pesquisas, Dr Arthur A. Patchett,[102] implanta a infraestrutura necessária à identificação e ao isolamento de novos derivados decalinícos de outras espécies de fungo, levando à descoberta de uma nova entidade química desta classe, a lovastatina (3.103), que foi o derivado precursor da sinvastatina (3.104), lançada em 1986,[103] primeira estatina a surgir no mercado farmacêutico (Figura 3.24). Comparando-se, inicialmente, as estruturas da compactina ou mevastatina (3.101) e da lovastatina ou mevilonina (3.103), observa-se que a di-



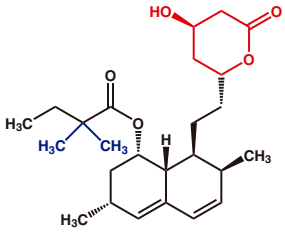
compactina
(3.101)



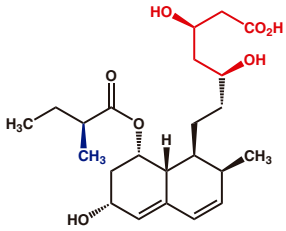
HMGCo-A
(3.102)



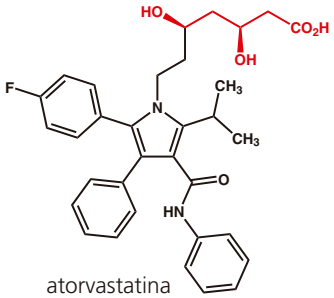
lovastatina
(3.103)



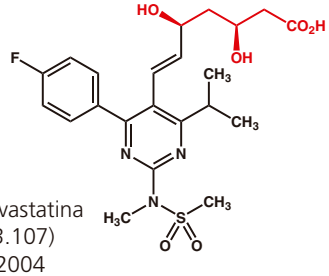
sinvastatina
(3.104)
1986



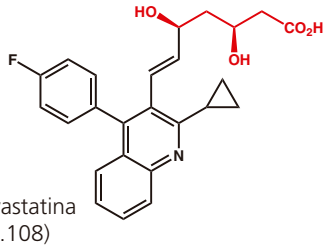
pravastatina
(3.105)
1988



atorvastatina
(3.106)
1991



rosuvastatina
(3.107)
2004



pitavastatina
(3.108)
2009

FIGURA **3.24** ▶ EXEMPLOS DE INIBIDORES NATURAIS E SINTÉTICOS DA HMG-CoA-REDUTASE: DA LOVASTATINA (3.103) À PITAVASTATINA (3.108).

ferença fundamental reside na presença de um grupamento metila a mais em 3.104, presente em C-3 do sistema decalínico bis-insaturado. Quando se compara as estruturas da lovastatina (3.103) e da sinvastatina (3.104), constata-se, novamente, uma diferença na presença nesta última de um grupamento metila a mais no átomo de carbono α--carbonila do éster substituinte de C-1 do sistema decalínico. A introdução desta metila abole um centro estereogênico nesta substância quiral, facilitando, assim, seu acesso sintético. Essa classe terapêutica representou autêntica inovação no setor e será estudada em mais detalhes adiante.

OUTRA IMPORTANTE INOVAÇÃO TERAPÊUTICA: ORLISTATE

Outro importante fármaco considerado uma inovação terapêutica à época de seu lançamento, originado a partir de modificações em produtos naturais, é a tetraidrolipstatina (3.109, Xenical®). Este fármaco foi lançado em 1999, pela Hoffmann-LaRoche com indicação terapêutica para o controle da obesidade mórbida. Essa substância originou-se em um produto natural de fungos (*Streptomyces toxytricini NR0619*), a lipstatina (3.110), que teve sua estrutura modificada por simples saturação das ligações duplas de configuração *cis* presentes no protótipo natural, originando o derivado tetraidrogenado (Figura 3.25), denominado orlistate (3.109, Xenical®) que atua por meio da inibição de lipases pancreáticas com valor de IC_{50} de 1,2 μM, alterando, desta feita, o padrão de absorção de lipídeos no intestino.[104-105] Este fármaco possui um grupamento α-acil-*N*-formilamino e um anel lactônico de quatro membros (β-lactona) (Figura 3.25), raramente presentes nas estruturas dos fármacos. O orlistate (3.109) tem como principal efeito adverso o inconveniente de provocar graus distintos de diarreias em alguns pacientes.

PRODUTOS NATURAIS DE BACTÉRIAS

As epotilonas (3.111), (3.112), identificadas em caldos fermentativos de micobactéria *Sorangium cellulosum,* apresentaram em testes de inibição do crescimento celular importantes propriedades antitumorais,[106-108] que foram, posteriormente, identificadas como resultantes do mesmo mecanismo exibido pelo paclitaxel (3.34), ou seja, atuando ao nível dos microtúbulos. Estas substâncias foram ativas em modelos de inibição do crescimento celular resistentes ao paclitaxel (3.34), representando, portanto, importante alternativa para o tratamento do câncer. São conhecidos quatro representantes destes macrolidos de 16 membros, ilustrados aqui pelas epotilonas-A (3.111) e B (3.112), que se diferenciam pela presença em 3.111 de um único radical metila no anel macrocíclico, ao pé do epóxido, ausente em 3.112.[108] Outras variações estruturais identificadas nesta classe de macrolidos referem-se ao grau de oxidação da metila ligada ao sistema tiazólico, que em alguns representantes ocorre sob a forma de hidroximetileno.

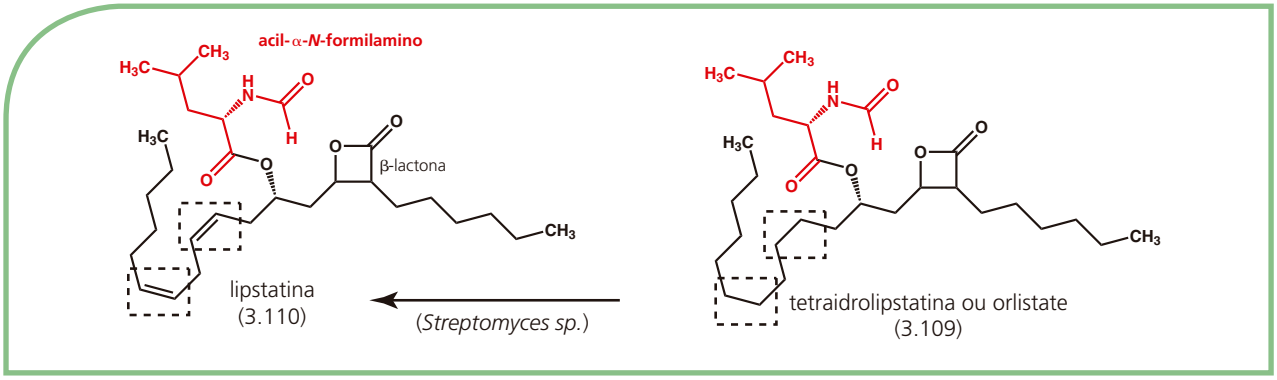
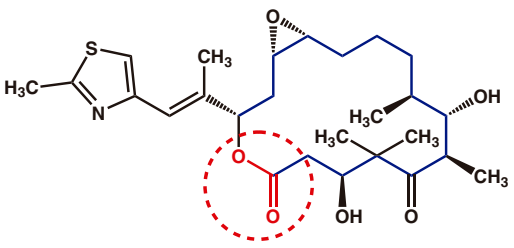
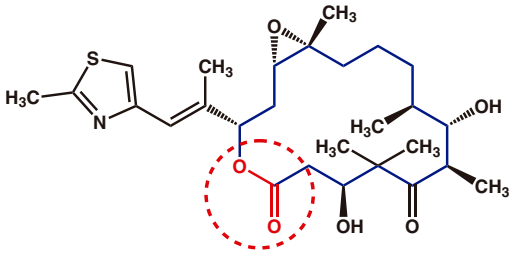


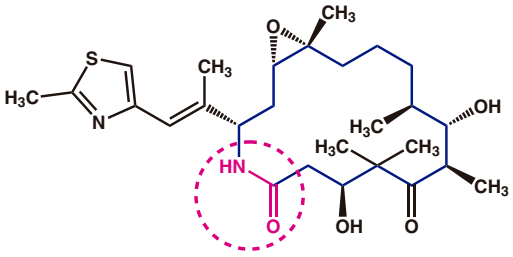
FIGURA **3.25** ▶ GÊNESE DO ORLISTATE (3.109) A PARTIR DA LIPSTATINA.



epotilona A
(3.111)



epotilona B
(3.112)



ixabepilona
(3.113)

A classe das epotilonas exemplifica a importância da química medicinal para o planejamento de modificações moleculares racionais capazes de proteger grupos funcionais vulneráveis à biofase, permitindo o uso clínico desta atraente classe terapêutica. A ixabepilona (3.113, BMS 247550, Ixempra®)[109-110] é um fármaco macrolido semissintético, empregado na terapia do câncer, lançado em 2007, como o primeiro representante desta classe de produtos naturais. Esse fármaco (3.113) se originou na epotilona B (3112), isolada de *Sorangium cellulosum* por troca bioisostérica da função éster da macrociclolactona de 3.112 por uma amida, levando ao novo sistema macrociclolactâmico de 16 membros. Embora o produto natural (3.112) tenha sido muito potente em bioensaios *in vitro*, agindo em diversas linhagens celulares resistentes aos taxanos, o mesmo apresentou apenas modesta atividade *in vivo*, devido à sua vulnerabilidade metabólica, resultando em propriedades farmacocinéticas desfavoráveis. A substituição da função éster da epotilona B (3.112) pelo grupamento amida na ixabepilona (3.113) permitiu a atividade anticâncer em mais de vinte linhas de células cancerosas com IC_{50} = 1,4 – 34,5 nM, constituindo-se em um fármaco muito útil para o tratamento de câncer de mama, sua principal indicação. Inúmeros trabalhos descrevem análogos da epotilona-B estruturalmente modificados, apresentando modificações estruturais na subunidade de origem biossintética policetídea, indicada na Figura 3.26, onde a função epóxido foi substituída pela insaturação (3.115), abolindo a atividade biológica. Introdução de substituintes polares na metila em C-2 do anel tioazolíco (p. ex., hidroxila [3.114][Figura 3.26] ou amino) também abole a ativi*dade,* ou a reduz significativamente. Apenas a título de curiosidade, a simples metilação do NH lactâmico da ixabepilona (3.113) abole sua potente atividade.

PRODUTOS NATURAIS PSICOATIVOS

O cogumelo *Amanita muscaria* (Figura 3.27), conhecido pelos "hippies" dos anos 60 por suas propriedades alucinógenas, produz o muscimol (3.116), amina isoxazólica que apresenta propriedades gabaérgicas centrais responsáveis pelos efeitos farmacológicos. A similaridade estrutural entre este produto natural e o ácido γ-aminobutírico (3.117, GABA), que pode ser observada pela linha pontilhada incluída na estrutura do GABA ilustrada na Figura 3.28, explica a atividade GABAérgica deste composto que possui a unidade ácido carboxílico do GABA "internalizada" no anel heterociclíco, permitindo que essa substância natural atravesse a BHE devido às suas propriedades hidrofóbicas superiores ao bioligante, sendo um mímico natural do GABA.

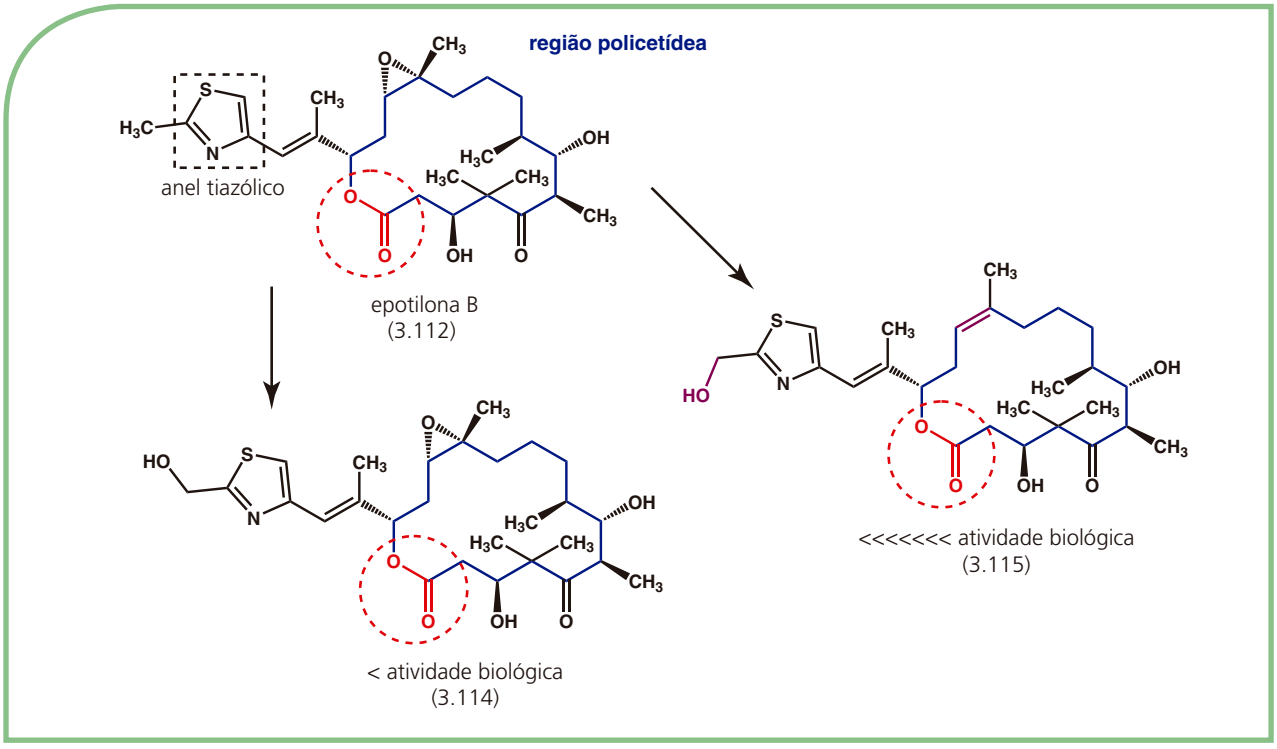


FIGURA **3.26** ▶ ANÁLOGOS DA EPOTILONA B.

O derivado THIP (3.118) foi sintetizado e apresentou potentes propriedades GABA-érgicas, sendo um exemplo do "mimetismo" do sistema 3-hidroxiisoxazola e o GABA (Figura 3.28). A presença do ciclo tetraidropiridínico no THIP (3.118) com dois grupamentos metilênicos a mais do que o muscimol, assegura propriedades fisico-químicas adequadas à sua absorção.

A presença do anel isoxazólico no muscimol (3.116) e a identificação de suas propriedades psicofarmacológicas vulgarizaram o uso da subunidade 5-(3-hidroxi)-isoxazolil, reconhecida como isóstera* de ácidos carboxílicos.

A partir desse sistema, anéis isósteros como os núcleos 1,2,4-oxadiazola (3.119), 1,2,4-tiodiazola (3.120) e 1,2,5-oxadiazola (3.121) foram incluídos nas estruturas de diversos protótipos de fármacos psicoativos (Figura 3.29). O derivado modificado pela presença dessa subunidade estrutural na cocaína (3.122) ilustra esta estratégia. Este análogo isoxazólico (3.123) apresentou duas vezes a atividade da cocaína como ligante de receptores dopaminérgicos (Figura 3.29).

O ABT-418 (3.124), derivado sintético desenvolvido nos laboratórios Abbott como candidato a fármaco analgésico de ação central não-opioide, possui o núcleo 5-(3-metil) isoxazolil em sua estrutura, inspirado no muscimol (3.116) (Figura 3.30), substituindo o anel pirimidínico da nicotina (3.125), e apresenta elevada afinidade pelos receptores nicotínicos da acetilcolina (nACh).[111]

O homólogo metilado no anel pirrolidínico (3.126, Figura 3.30) apresentou o mesmo padrão de atividade, com maior meia-vida na biofase, devido à proteção que o grupamento metila introduz *vis-à-vis* às enzimas oxidativas do metabolismo hepático.

FIGURA **3.27** ▶ *AMANITA MUSCARIA.*
Fonte: Shutterstock

PRODUTOS NATURAIS DE ORIGEM MARINHA

Embora os produtos naturais estejam, tradicionalmente, envolvidos na origem de inúmeros fármacos de distintas classes terapêuticas,[112-114] dentre os fármacos que compõem o arsenal terapêutico moderno para o tratamento do câncer, observa-se uma predominância dos fármacos de origem natural. Essa situação deve decorrer, possivelmente, do

* No Capítulo 7 será estudado o biossisterismo, estratégia de desenho e modificação molecular.

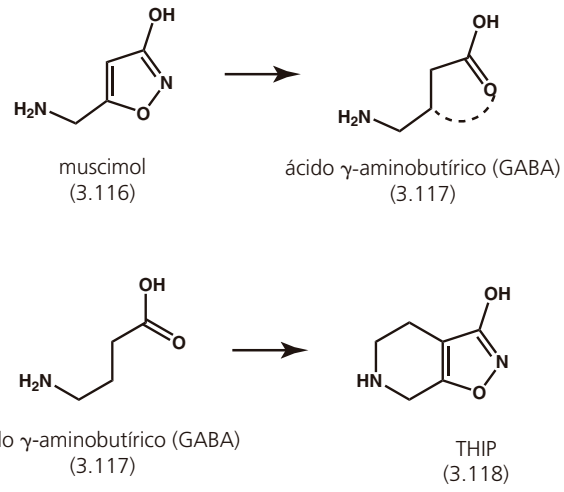


FIGURA 3.28 ▶ SIMILARIDADES ENTRE O MUSCIMOL (3.116), GABA (3.117) E SEU ANÁLOGO SINTÉTICO THIP (3.118).

extenso programa patrocinado pelo *National Cancer Institute* (NCI) dos EUA, resultando, após anos de esforços de pesquisa, em substâncias inovadoras para o tratamento de alguns tipos de câncer. As grandes empresas farmacêuticas que descobrem fármacos têm estratégias de pesquisa mais imediatas, com menos disponibilidade de tempo, o que as afastou, de certo modo, durante algum tempo, da busca de substâncias naturais como inspiração para novos fármacos.

Dentre as distintas fontes de produtos naturais, de possível interesse terapêutico, o mar representa importante depósito natural de extensa quimiodiversidade. Diversos produtos naturais de origem marinha apresentam importantes propriedades farmacológicas.

A zidovudina (AZT, azidotimidina, 3.127), importante recurso quimioterápico disponível para o combate ao vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), foi

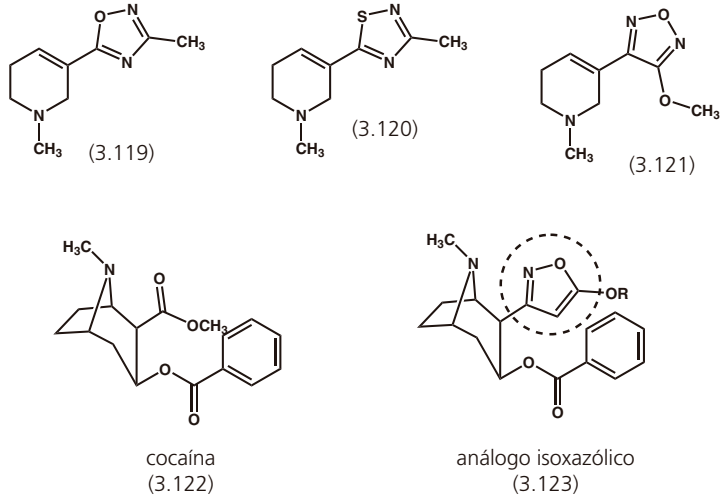


FIGURA 3.29 ▶ EXEMPLOS DE PROTÓTIPOS DE AÇÃO CENTRAL APRESENTANDO O ANEL ISOXAZÓLICO E ISÓSTEROS.

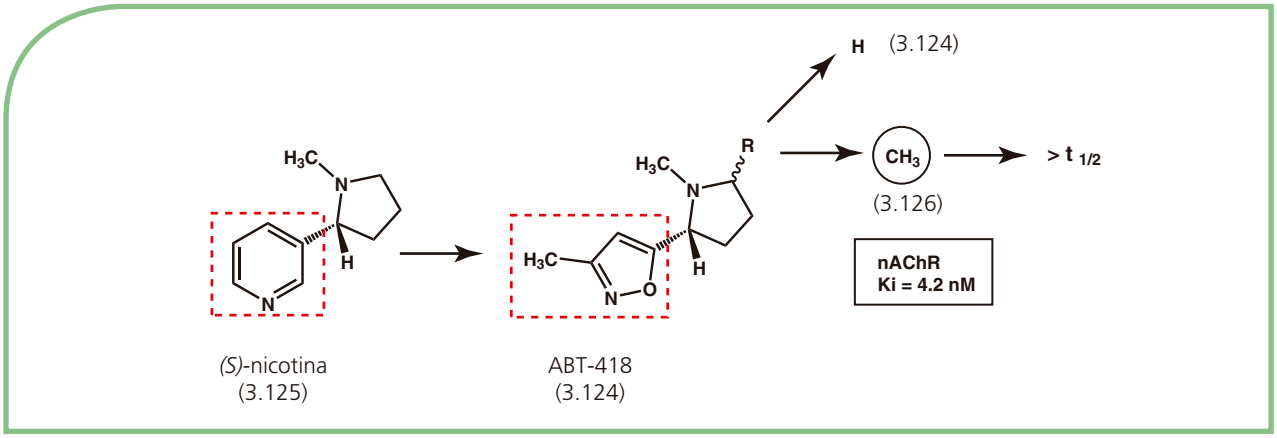


FIGURA **3.30** ▶ GÊNESE DO ABT-418 (3.124) A PARTIR DA NICOTINA (3.125).

descoberta a partir das propriedades identificadas em nucleosídeos isolados de algas marinhas. Os laboratórios Burroughs-Welcome (atualmente Glaxo Smith-Kline, GSK) desenvolviam, à época, projetos de pesquisas para busca de novos agentes antivirais, partindo da premissa de que, para os nucleosídeos apresentarem atividade biológica, não obrigatoriamente o radical osídico precisaria ser a ribose ou desoxirribose, conforme sugeriam os resultados obtidos com o derivado citosina arabinosídeo ou citarabina (Ara-C, 3.128), um composto com propriedades antileucêmicas lançado pela Upjohn (posteriormente Pharmacia e atualmente GSK). Por meio de modificações introduzidas na subunidade osídica, pesquisadores da Burroughs-Welcome chegaram ao AZT (3.127), explorando antivirais naturais de fontes marinhas e modificados, visando, particularmente, o combate ao *Herpes* vírus.[113] O AZT (3.127) foi obtido e ensaiado, mas não se mostrou eficaz contra este tipo de vírus. Com a descoberta do HIV, essa substância foi reavaliada e apresentou atividade ao nível da enzima transcriptase-reversa (TR) viral, tornando-se um dos, ainda limitados, recursos quimioterápicos contra esse tipo de retrovírus (Figura 3.31).

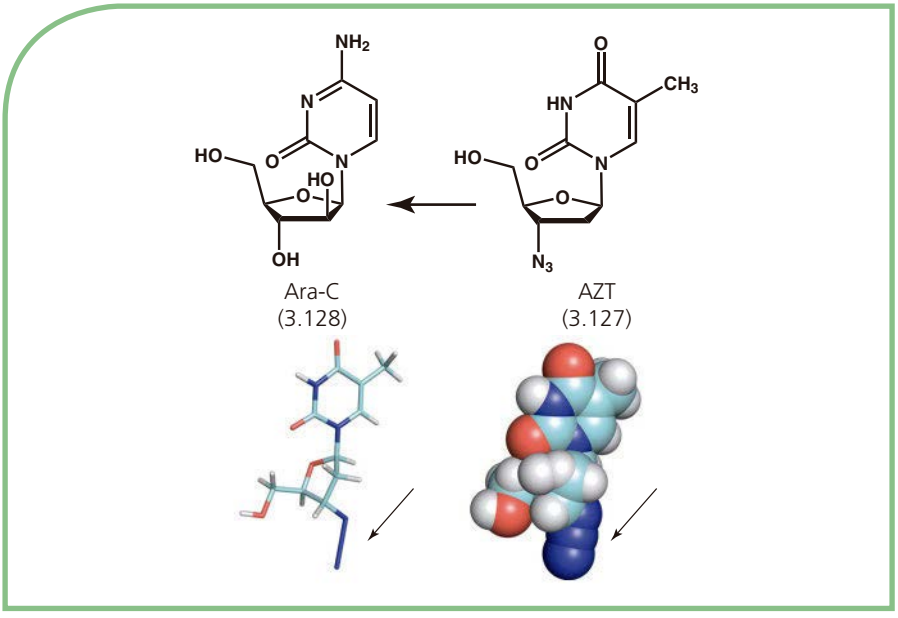


FIGURA **3.31** ▶ CITARABINA (ARA-C, 3.128) E AZT. VISÃO TRIDIMENSIONAL DO AZT (3.127), EM DOIS FORMATOS, DESTACANDO A FUNÇÃO AZIDO (PYMOL 1.4.1).

O manoalido (3.129), um sesterpenoide isolado de espécies de esponja do Pacífico (*Luffariaella variablis*) pelo grupo de Scheuer e de Faulkner, possui em sua estrutura uma função lactol insaturada, envolvida em um ciclo de seis membros, e uma unidade γ-hidroxibutirolactona, que corrresponde ao lactol de um aldeído-ácido também insaturado (vide forma "aberta" do manoalido, 3.130, Figura 3.32). Esse padrão de funcionalidades dá ao manoalido uma característica estrutural particular (Figura 3.33), tendo sido licenciado para a empresa Allergan e estudado em ensaios clínicos como AGN-190093, atingindo a fase II de ensaios clínicos. Entretanto, a substância natural não apresentava propriedades adequadas para ser empregada em uso tópico, não se tendo logrado sucesso em nenhuma formulação estudada.[115]

Este produto natural (3.129) é um inibidor irreversível de fosfolipase A_2 (PLA_2) – enzima hidrolitíca que libera o ácido araquidônico de fosfolípideos de membrana, o qual é o principal precursor de mediadores flogísticos como prostaglandinas e leucotrienos (*vide infra*), sendo, portanto, um adequado alvo terapêutico para o tratamento de quadros inflamatórios.[116] O manoalido (3.129) representa importante padrão estrutural para um novo agente anti-inflamatório de uso específico para o tratamento de psoríase. Esta substância inibe a mobilização de Ca^{+2} nas células, sem interferir nos depósitos de cálcio intracelulares, nem modificar o nível de inositol trifosfato (IP_3), tendo sido sugerido que esta atividade dependa, principalmente, da presença da subunidade γ-hidroxibutenolido presente em sua estrutura[117] (Figura 3.33). Recentemente, foi publicada, pelo grupo de pesquisas de Scettri, uma rota sintética para a construção desta subunidade considerada farmacofórica para a atividade do manoalido (3.129), atestando a importância desse padrão molecular como molde para novos derivados mais promissores ao emprego terapêutico para o tratamento da psoríase.

Da mesma fonte natural, foi isolado o lufarolido (3.131), um terpeno estruturalmente relacionado ao manoalido (3.129), mas apresentando um distinto grau de oxidação, com dois grupamentos lactônicos, um α,β-insaturado de seis membros (δ-lactona) e o correspondente ao sistema γ-hidroxibutenolido do manoalido (γ-lactona) saturado em 3.131.[118] O lufarolido (3.131) apresentou propriedades citotóxicas em células do linfoma humano L1210.

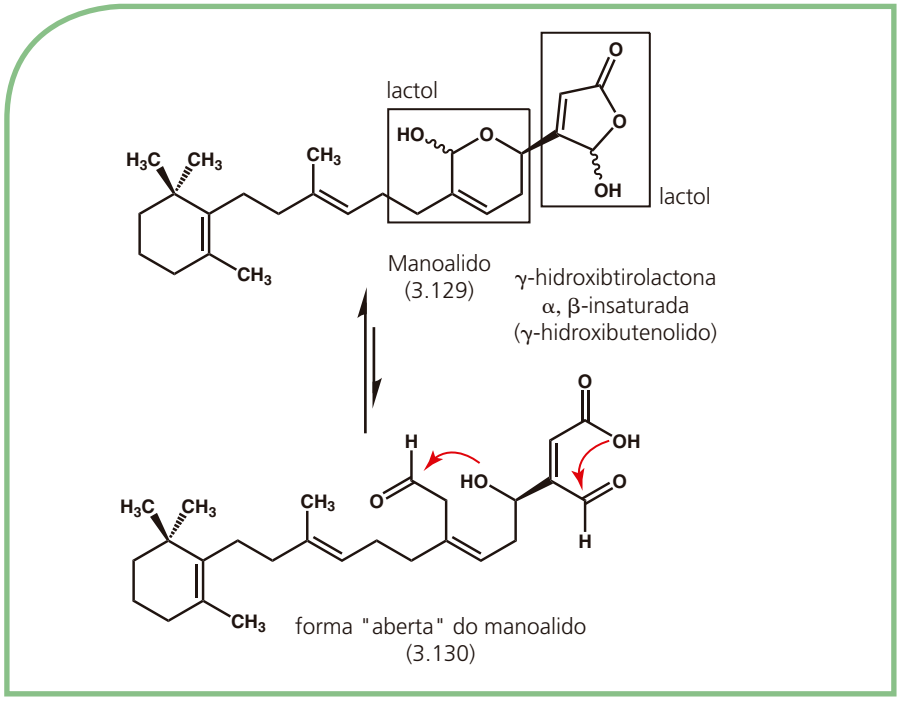


FIGURA **3.32** ▶ FORMA CÍCLICA (3.129) E NÃO-CÍCLICA (3.130) DO MANOALIDO.

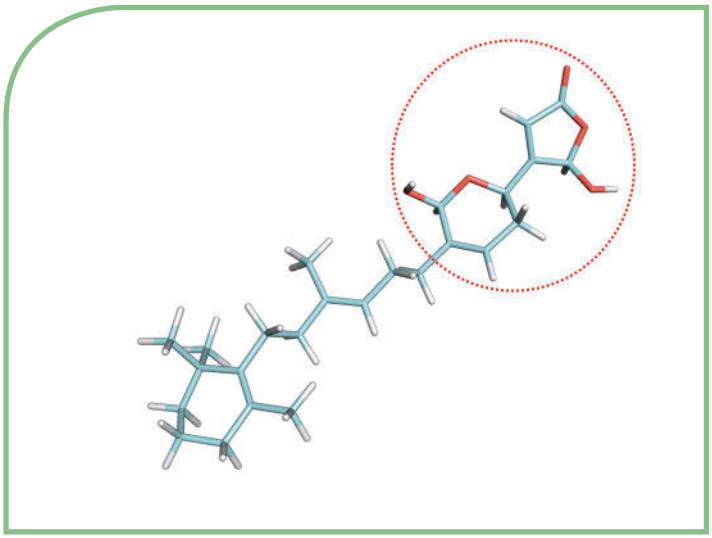
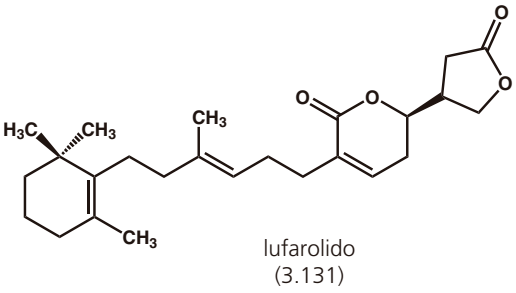
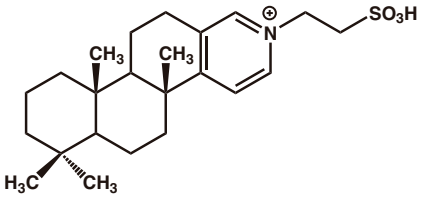


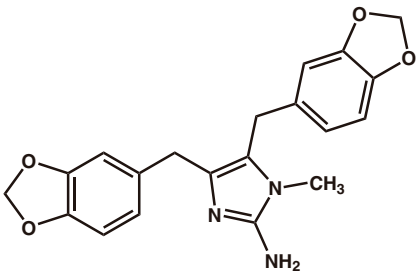
FIGURA **3.33** ▶ VISÃO ESTÉRICA DO MANOALIDO (3.129), INDICANDO OS ANÉIS DO TIPO LACTOL (PYMOL 1.4.1).



lufarolido
(3.131)



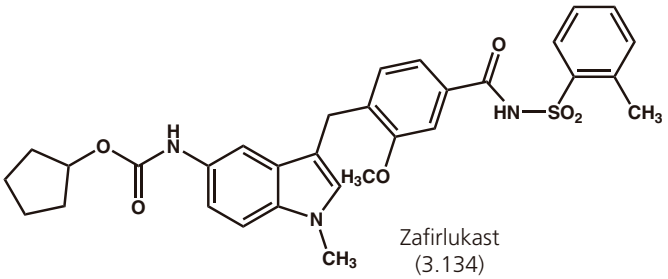
espongidina D
(3.132)



leucetamina-A
(3.133)
Ki = 1,3 μM

A espongidina-D (3.132),[119] alcaloide piridínico isolado no extrato clorofórmico da esponja marinha *Spongia sp.*, apresenta em sua estrutura uma curiosa característica representada pela presença da função ácido sulfônico, isóstero do grupamento ácido carboxílico. Essa substância apresentou potentes propriedades inibitórias da PLA_2 humana na concentração de 10 μM, sem, entretanto, apresentar efeitos citotóxicos.

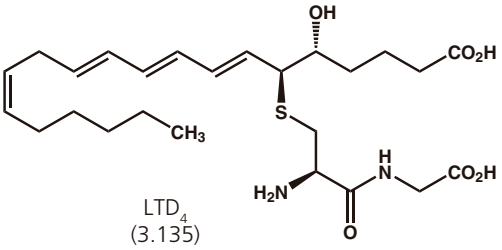
A leucetamina-A (3.133),[120] derivado imidazólico natural também isolado de esponja marinha, apresenta importantes propriedades antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos (LTs) com Ki = 1,3 μM, representando um padrão molecular original com importantes propriedades biológicas. O conhecimento da participação dos leucotrienos na fisiopatologia da asma alérgica resultou na recente descoberta do zafirlukast (3.134), antagonista eficiente de receptores de LTs cisteínicos (p. ex., LTD_4, 3.135), recentemente introduzido na terapêutica, recomendado, inclusive, para uso pediátrico.[121-123]



Zafirlukast
(3.134)

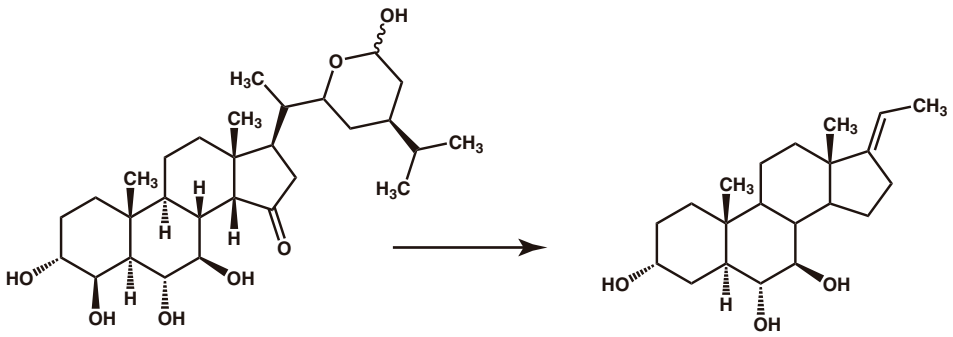
Outra substância isolada de esponja com propriedades anti-inflamatórias é o contignasterol (3.136) isolado de *Petrosia contignata* (Thiele).[124-125] Esta substância teve sua configuração absoluta elucidada em 2002 e originou o derivado estruturalmente simplificado (IPL-576092 ou HMR-4011A, 3.137, Figura 3.34), que atualmente se encontra em fase II de ensaios clínicos, como agente anti-inflamatório, atuando ao nível da liberação de histamina.

Entre os diversos padrões estruturais de substâncias de origem marinha, o dactilino (3.138),[126] um monoterpeno poli-halogenado que possui uma função acetilênica terminal conjugada com uma insaturação *cis*-, ilustra um padrão estrutural original. Essa substância natural foi isolada de algas vermelhas e apresentou propriedades inibidoras do citocromo P_{450} (CYP450), provavelmente devido à presença da unidade eno-ino conjugada, eletrofilicamente reativa.



LTD_4
(3.135)

O antoptilido C (3.139) é um diterpeno da classe dos briaranos (Figura 3.35), isolado de *Anthoptilum kukenthalli*, um celenterado marinho abundante na costa australiana. Este produto natural terpênico possui um macrociclo de dez membros e se mostrou um antagonista efetivo de receptores A_1 da adenosina com IC_{50} de 3,1 μM.[127]



contignasterol
(3.136)

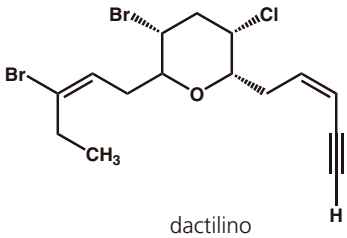
IPL-576092
(3.137)

FIGURA 3.34 ▶ GÊNESE DO IPL-576092 (3.137) A PARTIR DO CONTIGNASTEROL (3.136).

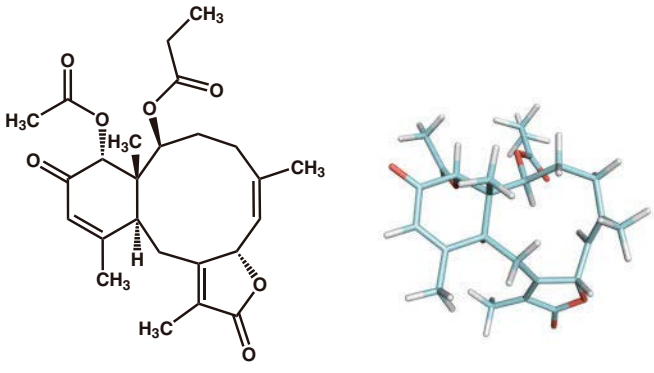
Substâncias bioativas geralmente não possuem a função aldeídica, haja vista sua fácil oxidação enzimática ou não. No entanto, derivados bis-aldeídicos nor-sesterpênicos da classe do esclerano foram isolados de esponjas *Hyatella intestinalis* na Austrália e apresentaram para o derivado terpênico mooloolabeno-A (3.140) importantes propriedades citotóxicas em linhagens de células leucêmicas P388 de ratos com IC_{50} na ordem de 3-10 μg/mL.[128]

A originalidade estrutural da diversidade marinha pode ser constatada pelo isolamento da ircinamina (3.141) de esponjas do gênero *Dactylia*. Este produto natural marinho apresenta a função tioéster, de ocorrência pouco habitual na natureza. Esta substância, até certo ponto exótica em termos estruturais, apresentou IC_{50} de 24,9 μg/mL em bioensaios de proliferação celular em células leucêmicas P388.[129,130]

Os corais de *Plexaura homomalla*, abundantes no mar do Caribe, forneceram importantes quantidades de prostaglandinas A_2 (PGA_2) (3.142), que foram isoladas por Sppraggins e Weiheimer e se tornaram importante matéria-prima para a hemissíntese de PGE_2 (3.143) e PGF_{2a} (3.144) (Figura 3.36), consideradas as PGs primárias de maior importância fisiológica em mamíferos.[131] Graças a esta fonte natural abundante, estudos hemissintéticos viabilizaram a obtenção de quantidades suficientes de PGs primárias necessárias aos estudos farmacológicos, que evidenciaram as importantes propriedades fisiológicas destes potentes mediadores celulares. Estes estudos estimularam

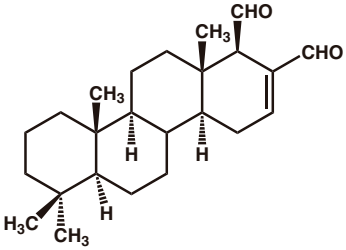


dactilino
(3.138)

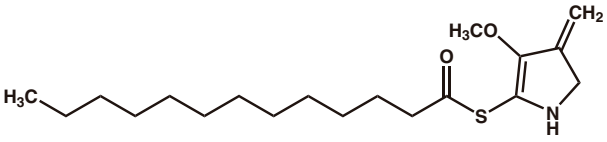


antoptilido
(3.139)

FIGURA 3.35 ▶ ESTRUTURA DO ANTOPTILIDO C (3.139) COM VISÃO ESTÉRICA OMITINDO OS ÁTOMOS DE HIDROGÊNIO PARA MELHOR VISUALIZAÇÃO DO CICLODECANO.



mooloolabeno-A
(3.140)



ircinamina
(3.141)

a obtenção de análogos modificados de interesse terapêutico como o misoprostol (3.145) (Citotec®),[132] fármaco empregado no tratamento da úlcera gástrica (*vide infra*), e o gemeprost (3.146)[133] (Figura 3.36), derivado prostanoidal estruturalmente relacionado à PGE_1 com propriedades abortivas.

Entre os produtos naturais de origem marinha, com importantes propriedades antineoplásicas, encontra-se briostatina 1 (3.147) macrolido que se mostrou ativo por via oral, contra leucemias (Figura 3.37).[134]

Uma das mais promissoras substâncias de origem marinha tem como peculiaridade sua origem e sua denominação. A ecteinascidina[135] – como foi batizada originalmente – também aparece na literatura como trabectedina (3.148), isolada de ascidian *Ecteinascidia turbinata* (Figura 3.39) e descrita em 1980 por dois grupos de pesquisa de Rinehart e de Wrigth e colaboradores. Foi inicialmente denominada ET-743 (3.148) devido à sua absorção máxima no UV e possui um quimiotipo conhecido em outras classes de substâncias de esponjas como as renieramicinas, como aquela descrita mais recentemente por Fusetani e colaboradores, renieramicina-J (3.149),[136] que apresenta o sistema pentacíclico bistetraidroisoquinolínico (Figura 3.38).

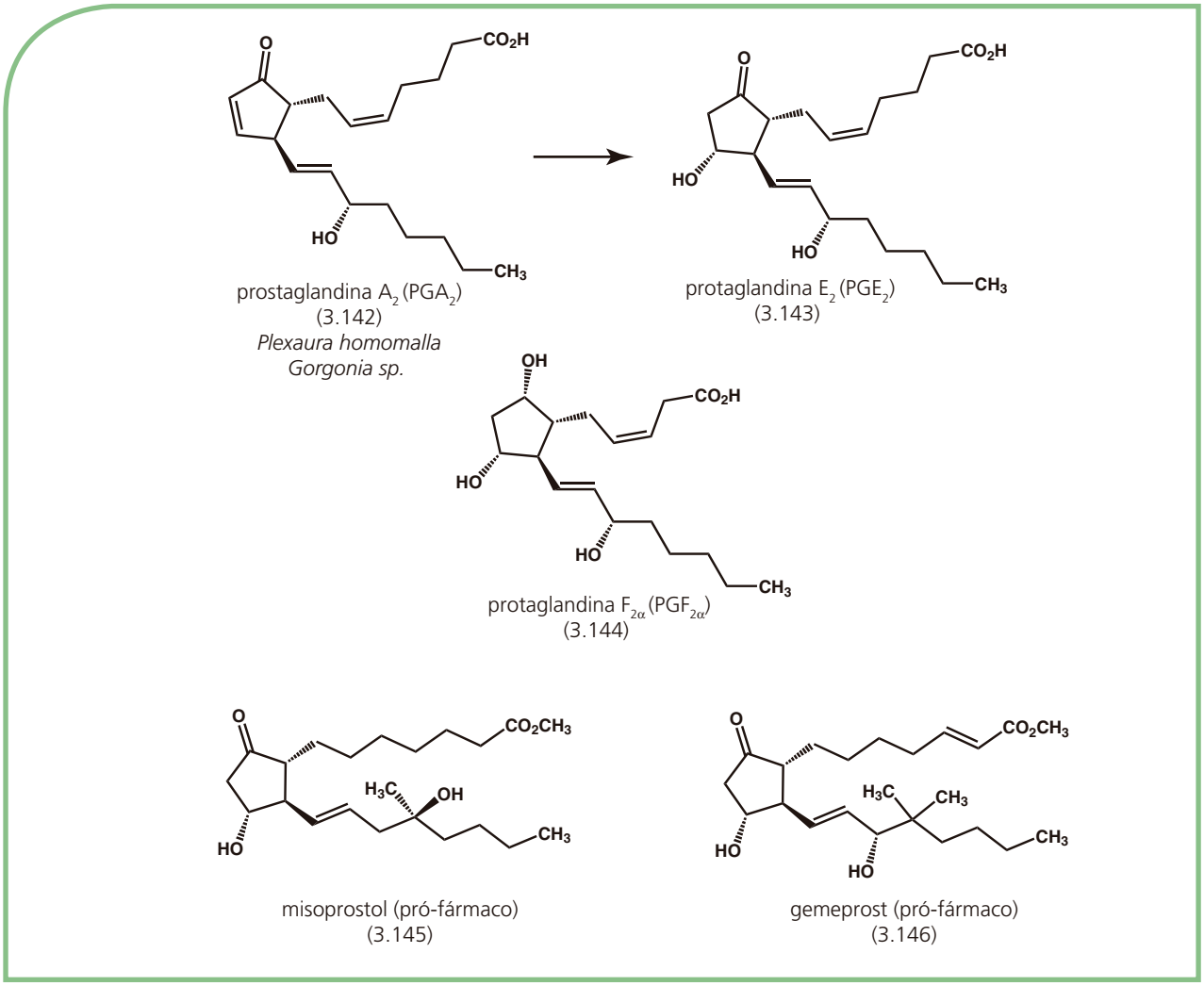


FIGURA **3.36** ▶ PROSTAGLANDINAS NATURAIS E ANÁLOGOS SINTÉTICOS (MISOPROSTOL E GEMEPROST).

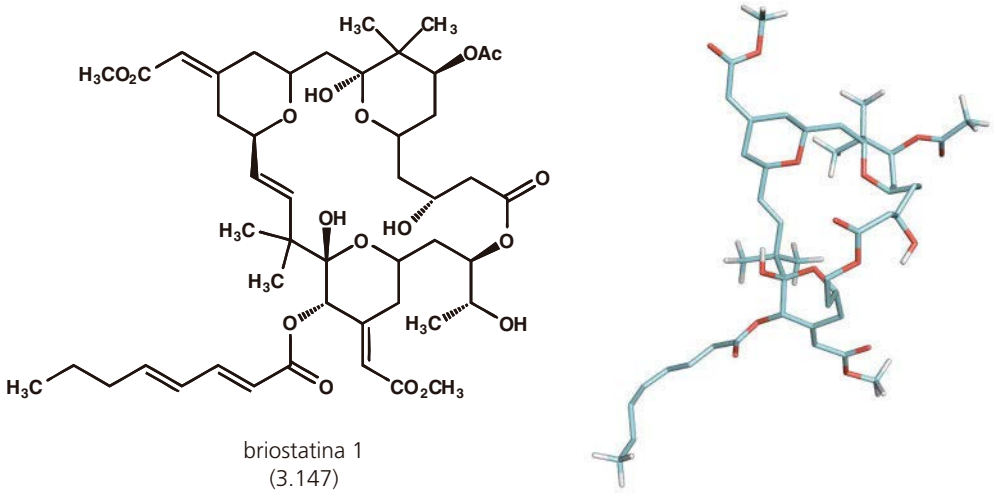


FIGURA **3.37** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DA BRIOSTATINA 1 (3.147) (PYMOL 1.4.1).

A principal característica original da estrutura de ET-743 (3.148) consiste na presença da ponte de enxofre e na subunidade di-hidroisoquinolínica (Figura 3.38). Esta subs-

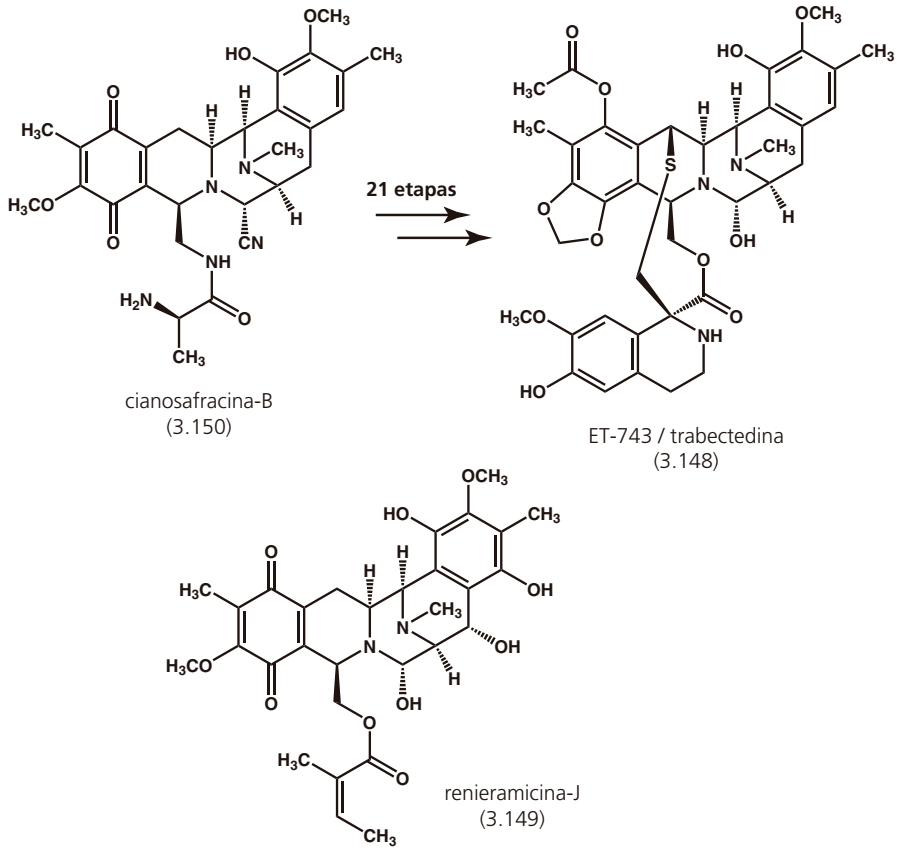
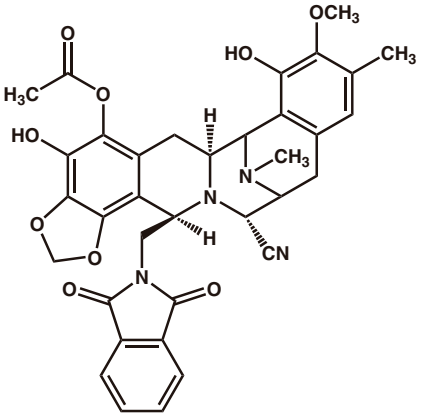
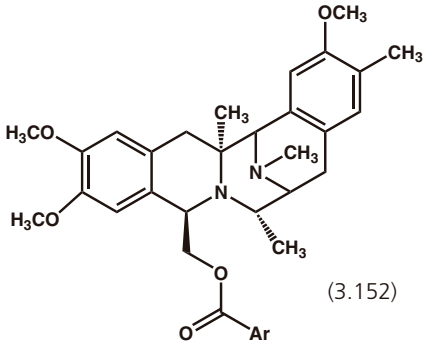


FIGURA **3.38** ▶ ESTRUTURAS DOS PRODUTOS NATURAIS ET-743 (3.148), RENIERAMICINA J (3.149) E CIANOSAFRACINA B (3.150).

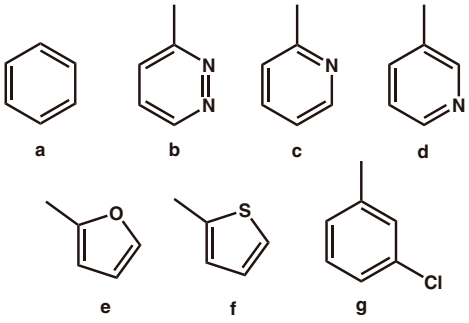


phthalascidina (Pt650-2)
(3.151)



(3.152)

Ar =



tância possui baixa abundância natural, como muitas substâncias bioativas de origem marinha. Por esta razão, teve sua síntese total descrita em 2000[137-138*] pelo grupo de químicos sintéticos do eminente Professor Elias James Corey da Universidade de Harvard. A substância natural foi licenciada pela Universidade de Illinois, EUA, para uma empresa espanhola, PharmaMar, com sede em Madrid, para seu desenvolvimento. Nesta empresa, foi descoberta por Cuevas e colaboradores[139] uma elegante hemissíntese para o ET-743 (3.148), empregando como matéria-prima uma outra substância natural, mais abundante e de fácil isolamento, a cianosafracina B (3.150) (Figura 3.38), produzida em quantidades atraentes por via fermantetiva com *Pseudomonas fluorescens*.

* Para uma síntese mais recente desta substância veja em Endo e colaboradores.[119]

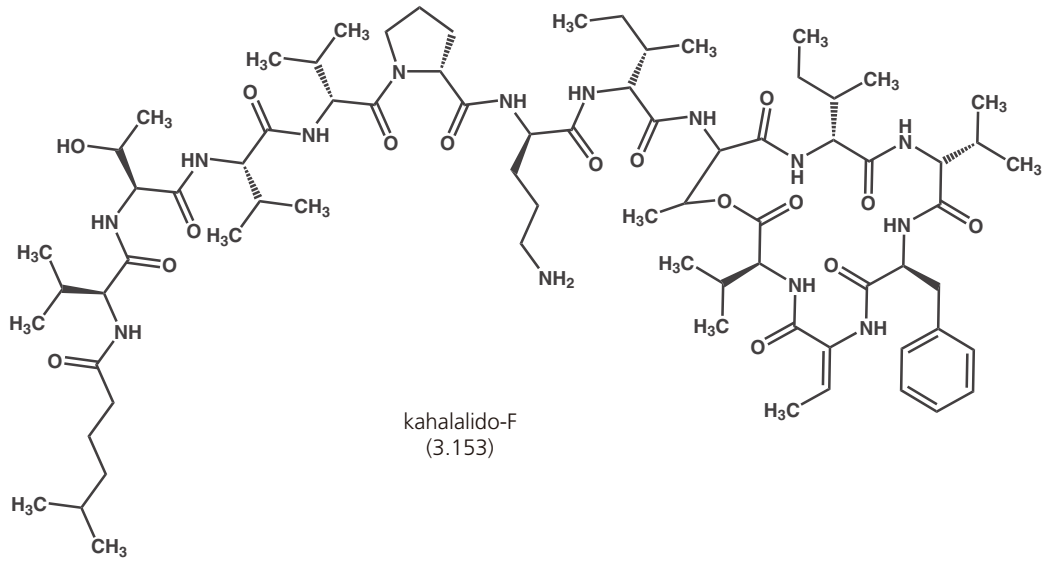
A complexidade estrutural da trabectidina (3.148) motivou o estudo de análogos sintéticos ou hemissintéticos simplificados como a phthalascidina (3.151, Pt 650-2), descrita como um derivado simplificado estruturalmente, com propriedade semelhantes ao produto natural (3.148).[140]

Estudos iniciais da relação entre a estrutura da trabectidina (3.148) e sua atividade foram realizados a partir da síntese de inúmeros derivados modificados na parte sul da molécula por diferentes grupos arila isostéricos (3.152a-g), levando a derivados ativos, de menor potência. A trabectidina ou ecteinascidina (3.148) foi lançada no mercado sob o nome fantasia de Yondelis® e é comercializado por *joint-venture* formada pela PharmaMar e a Johnson & Johnson, norte-americana, tendo autorização para emprego no tratamento do câncer de ovários.

FIGURA **3.39** ▶ ***ECTEINASCIDIA TURBINATA.***
Fonte: Gettyimages

A empresa espanhola PharmaMar vem estudando outra substância anticâncer de origem marinha que se encontra em fase II de ensaios clínicos, visando o tratamento do câncer de próstata, o kahalalido-F (3.153)[141-143] (Figura 3.40), um depsipeptídieo isolado do molusco *Elysia rufescens*. Pesquisadores da Universidade de Barcelona lograram desenvolver um método sintético, em fase sólida, para este atraente produto natural marinho.

O mais espetacular exemplo de complexidade molecular em um produto natural não proteico é a palitoxina (3.154) (Figura 3.41), isolada de corais *Palythoa tuberculosa*. Esta substância natural tem fórmula molecular $C_{129}H_{227}N_3O_{52}$, com peso molecular de 2.684 unidades de massa atômica (u.m.a.).[144] Possui 64 centros assimétricos e sete insaturações em sua arquitetura molecular. Em concentrações picomolares, a palitoxina (3.154) é capaz de modificar significativamente a permeabilidade de cátions pela membrana celular, atuando, aparentemente, ao nível de uma ATPase de membrana, inibindo



kahalalido-F
(3.153)

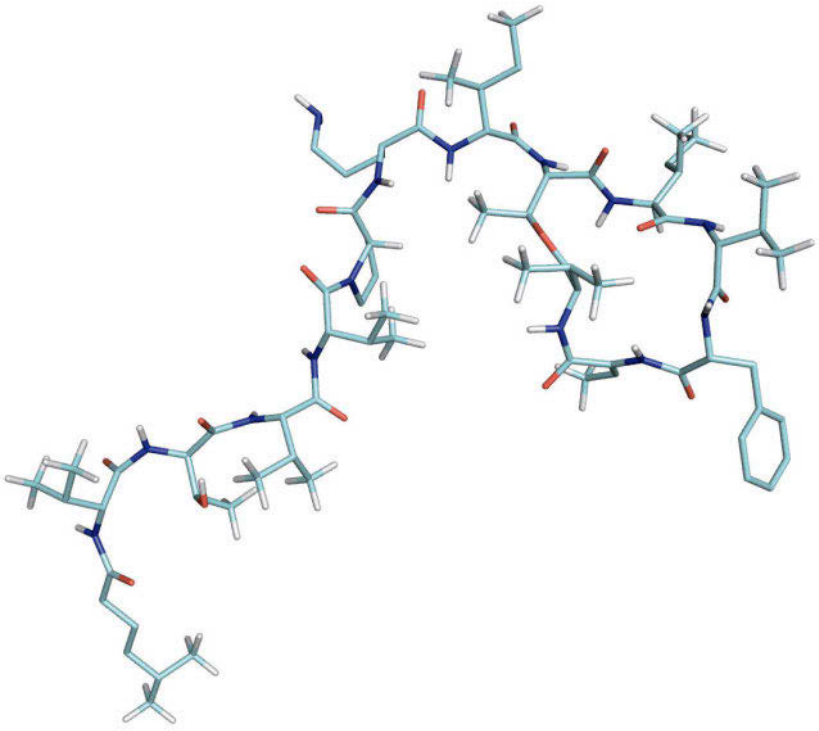
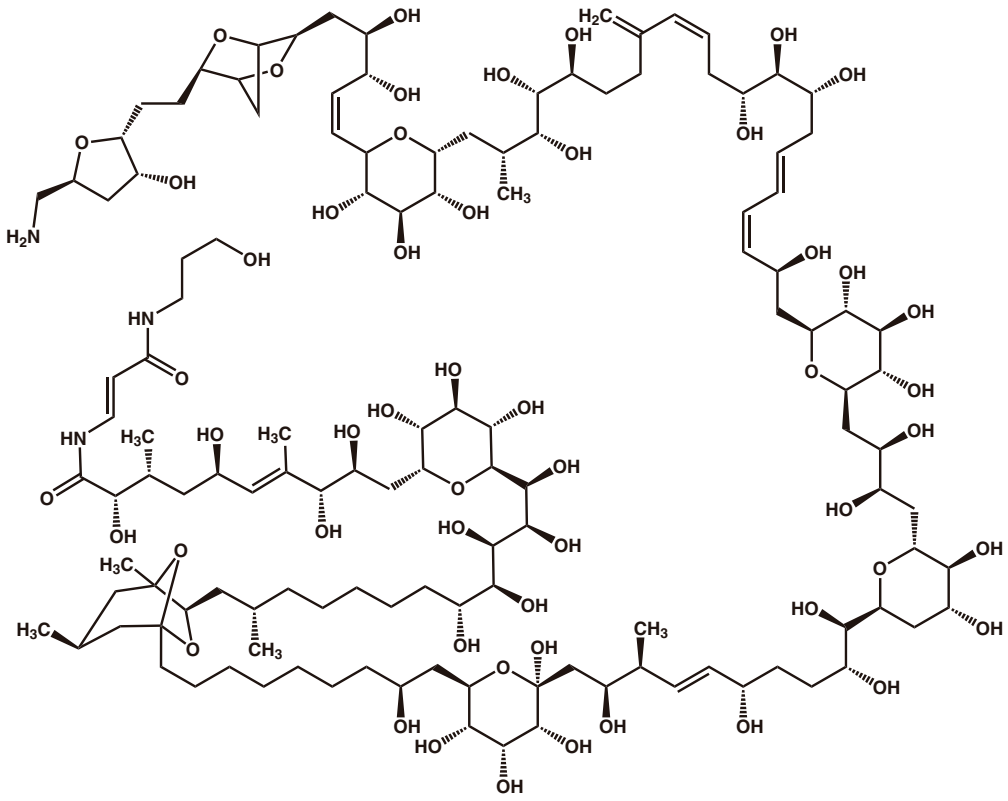


FIGURA **3.40** ▶ ESTRUTURA BIDIMENSIONAL E VISÃO TRIDIMENSIONAL DO DEPSIPEPTÍDEO KAHALOLIDO-F (3.153).

a bomba de Na^+/K^+. Considerando-se as concentrações molares tóxicas de 3.154, pode-se eleger esta substância natural como uma das mais potentes conhecidas. A despeito de sua complexidade estrutural, a palitoxina (3.154) teve sua síntese total descrita por Uerishi e colaboradores em 1987,[145] o que contribuiu para que subunidades estruturais mais simples pudessem ser bioensaiadas quanto às suas propriedades biológicas.

Em dezembro de 2004, o FDA aprovou o uso de um peptídeo de origem marinha, denominado ziconotido (SNX-111; Prialt®)[146], isolado do caramujo *Conus magus* (Coni-



palitoxina
(3.154)

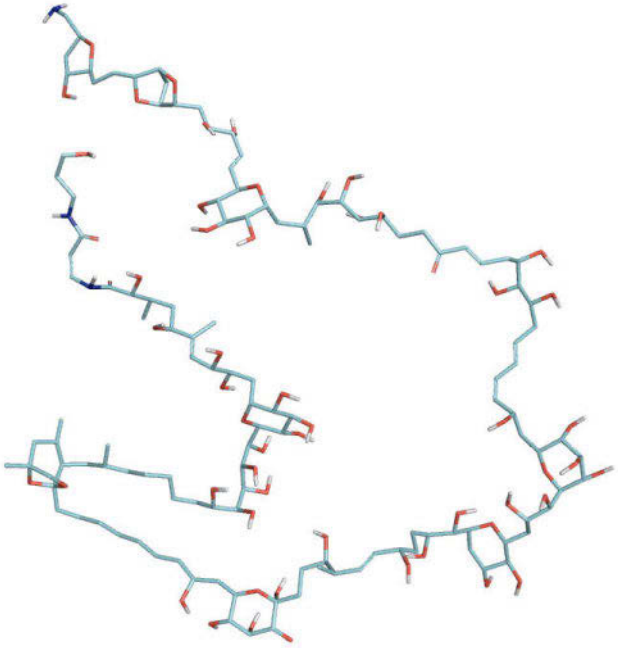
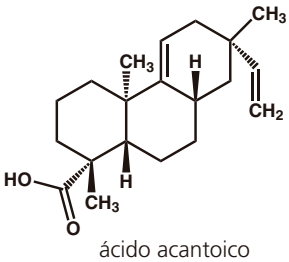


FIGURA **3.41** ► ESTRUTURA BIDIMENSIONAL E VISÃO TRIDIMENSIONAL DA PALITOXINA (3.154) (PYMOL 1.4.1).

dae, Figura 3.42), por pesquisadores da Universidade de Utah, EUA. Este peptídeo com 25 aminoácidos tem indicação terapêutica para o tratamento da dor neuropática e atua modulando os canais de sódio voltagem-dependentes. Representa uma significativa inovação terapêutica, pois a dor neuropática ainda carece de outros recursos terapêuticos eficazes. Em virtude de sua natureza peptídica, o ziconotido (Figura 3.42) somente pode ser administrado por via intratecal, fator limitante ao seu emprego.[146] Atualmente, representa um dos pouquíssimos recursos para o controle da dor neuropática e é empregado como derivado de síntese.

Estudos da biodiversidade natural como fonte de padrões estruturais de interesse farmacológico vêm observando significativa evolução com a introdução de novas técnicas, além daquelas de elucidação estrutural sofisticadas, que permitem trabalhar com quantidades cada vez menores de substâncias, independentemente de sua complexidade estrutural. Surgiu o uso de abordagens bioquímicas conjugadas, empregando técnicas autobiográficas em cromatografia de camada fina de afinidade por determinados alvos, com excelente nível de sensibilidade. O emprego de técnicas combinatórias[147] para se ampliar a diversidade "natural" de determinadas classes de compostos e, recentemente, um exemplo do uso de modelagem molecular para se "ancorarem" padrões naturais diversos foram descritos por Suh e colaboradores[148] da Faculdade de Farmácia da Universidade Nacional de Seul, Coreia do Sul, que descreveram as propriedades inibidoras da cicloxigenase-2 (COX-2) para o *ácido acant*oico (3.155), sesquiterpeno da classe dos pimaranos, isolado de plantas medicinais comumente empregadas na medicina popular local para tratamento dos sintomas de doenças reumáticas. A partir dos estudos de modelagem molecular empregando a COX-2, os autores lograram otimizar as propriedades inibidoras da substância natural, original, identificando novos análogos mais potentes.



ácido acantoico
(3.155)

Outro ácido natural com esqueleto pimarânico que se mostrou ativo em macrófagos na concentração de 50 μM inibindo em 18% os efeitos do TNF-α e em 76% a ação da PGHS-2 (COX-2) foi o ácido abiético (3.156)[149] (Figura 3.43).

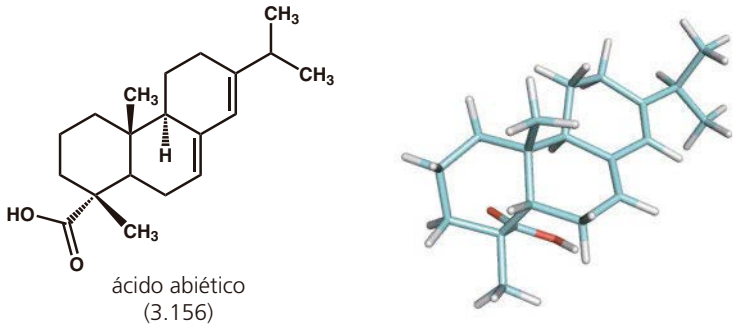
Inúmeros medicamentos comercializados hoje tiveram origem em algum produto natural, direta ou indiretamente podendo ter tido como base farmacóforo identificado pela primeira vez em um produto natural, como os antibióticos β-lactâmicos e as estatinas (Figura 3.44), tratadas neste capítulo. Ambas as classes terapêuticas são responsáveis por enormes benefícios à saúde humana, com elevado impacto na expectativa de vida da população.

A história das penicilinas será vista à frente, exemplificando a importância do acaso para a origem dos fármacos.

Diversos trabalhos recentes relatam a utilização de banco de dados, alguns denominados "dicionários" de produtos naturais, contendo mais de 200 mil entradas oriundas da literatura. Estes bancos de dados, alguns públicos, contêm dados referentes ao isolamento e identificação de compostos de diversas biotas, p. ex., *Dictionary of Natural Products* (DNP), *Bioactive Natural Product*, *BioScreenNP* e *Marine Natural Product Database* (MNPD).[150,151]

A construção destas coleções de estruturas acumulando sem número de dados permite inúmeras abordagens, como identificar fragmentos moleculares mais comuns em determinados compostos com uma dada propriedade biológica. Alguns paramêtros permitem anteciparem-se para determinados compostos perfis de propriedades estruturais que predigam bom comportamento farmacocinético, entre estes, a parte superior do formulário "regra dos cinco" (também conhecida como "regra de Lipinski"),[152] que foi

FIGURA **3.42** ► *CONUS MAGUS* E A ESTRUTURA DO ZICONOTIDO.



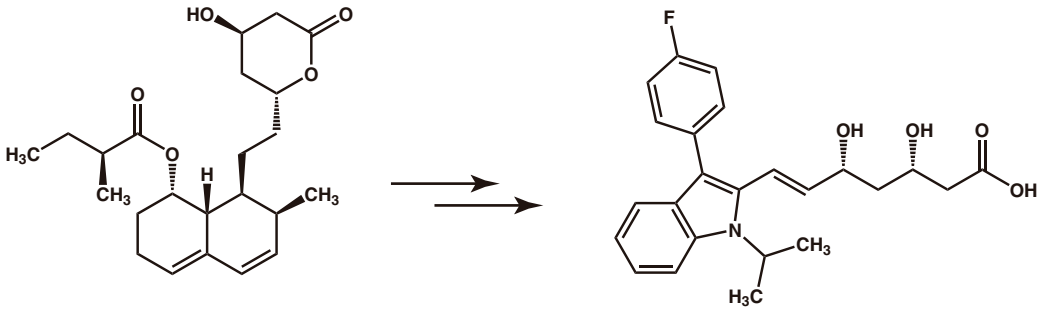
ácido abiético
(3.156)

FIGURA **3.43** ▶ ESTRUTURA BIDIMENSIONAL E TRIDIMENSIONAL DO ÁCIDO ABIÉTICO (3.156).

originalmente proposta em resposta ao grande número de bibliotecas de compostos feitas de forma aleatória, geralmente por causa da viabilidade sintética, inclusive por química combinatória, como no início de 1990. Esta regra antecipa as possibilidades de má absorção ou permeabilidade de um composto quando existem mais de cinco doadores de hidrogênio; a massa molecular é superior a 500 unidades; o Log P maior que 5; a soma dos grupos aceptores de ligação de hidrogênio inferior a 10. Entretanto, os produtos naturais que são fármacos, em sua maioria, não "respeitam" esta regra e, como ilustrado, muitos não são capazes de ser empregados na terapêutica, por via oral, como o paclitaxel (3.34) e a camptotecina (3.35). É justo dizer que a "regra dos cinco" teve um grande impacto sobre a prática da química medicinal na indústria farmacêutica[153-154] e serviu como um guia muito útil para o reconhecimento da importância da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME),[133] assim como as propriedades físico-químicas, dependentes da estrutura química da substância em estudo, conforme ilustrado nos Capítulos 1 e 2.

O ACASO NA DESCOBERTA DE FÁRMACOS

Dentre os diferentes processos que levaram à descoberta de fármacos, o "acaso", representando fatores circunstanciais, fortuitos, permitiu que algumas classes terapêuticas importantes fossem descobertas.



compactina - 1975
(3.101)

fluvastatina - 1994
(3.157)

FIGURA **3.44** ▶ ESTRUTURA DO PRODUTO NATURAL DE FUNGO COMPACTINA (3.101) E DA FLUVASTATINA SINTÉTICA (3.157).

ANTIBIÓTICOS β-LACTÂMICOS

Os antibióticos, autênticos fármacos "salva-vidas", observaram um desenvolvimento ímpar desde a descoberta da penicilina G (3.81).

A penicilina G (3.81) representa um dos mais importantes exemplos da contribuição do "acaso" para a descoberta de novos fármacos.

Graças a uma série de fatores fortuitos e à sagacidade de Sir Alexander Fleming (Figura 3.45), então Diretor do Departamento de Inoculação do Hospital St. Mary em Paddington, Londres, a ação antibiótica da penicilina G (3.81) foi reconhecida por volta de 1930, embora tenha sido descoberta em 1896 pelo estudante francês de medicina Ernest Duchesne.[155-157] Provavelmente, devido à sua instabilidade química, os químicos da época não lograram caracterizá-la estruturalmente.

Alguns poucos relatos existiam na literatura da época de Fleming sobre a propriedade antimicrobiana de fungos, entretanto, ainda não haviam sido comprovadas suas propriedades terapêuticas.

Em 3 de setembro de 1928, ao retornar de férias, Fleming recebia um visitante em seu laboratório quando observou algumas placas de cultura esquecidas sobre sua bancada, em vez de estarem acomodadas no incubador térmico. Estas placas apresentavam-se contaminadas, com reduzido crescimento de colônias de estafilococos que haviam sido semeados no início do verão. Esta observação, fortuita, despertou a sagacidade de Fleming que, após tratar a placa contaminada com uma solução de formaldeído, para preservá-la, guardou-a. A posterior constatação de que o contaminante era um fungo do gênero Penicillum foi feita consultando-se o laboratório de vacinas no andar superior. A observação da inibição do crescimento das cepas de estafilococos e o reconhecimento da presença de metabólitos do fungo *Penicillum notatum* com propriedades antibacterianas conduziram Fleming a identificar a penicilina G (3.81), sendo seu trabalho completo sobre o tema, publicado em 1932. Talvez devido às inúmeras dificuldades de isolamento do princípio ativo puro, a importância terapêutica da penicilina não foi reconhecida nem por Fleming nem pelos membros da Royal Society que recusaram, à época, sua candidatura. Alguns anos após, por volta de 1940, o processo de isolamento da penicilina foi finalmente desenvolvido por *Sir* Ernst Chain e Lord Howard Florey, em Oxford, estimulados pela, então recente, descoberta do prontosil, em 1935. No ano seguinte, dispondo da substância isolada, as propriedades antibacterianas da penicilina foram comprovadas em animais de laboratório, evidenciando efeitos adversos causados pela presença de impurezas. Ainda naquele ano, Edward Abraham purificou a penicilina cromatograficamente e demonstrou suas propriedades antimicrobianas por injeção endovenosa em ratos. Estes resultados foram publicados e os estudos clínicos com voluntários se iniciaram confirmando sua instabilidade ao suco gástrico e sua rápida eliminação renal. Estes estudos contribuíram decisivamente ao conhecimento de sua melhor forma de administração, que permitiu a sua primeira utilização em fevereiro daquele ano.

A produção de penicilina por rota fermentativa foi desenvolvida, o que permitiu seu amplo emprego terapêutico, cerca de 12 anos após a identificação de suas propriedades na colônia de fungo, validando a antiga premissa de Pasteur: "*La vie empeche la vie*", que fundou as bases da quimioterapia.

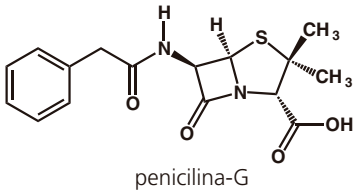
A descoberta da penicilina G rendeu a *Sir* A. Fleming, *Sir* Ernst Boris Chain e Lord Howard Walter Florey, o Prêmio Nobel de Medicina, em 1945.

Graças à descoberta da penicilina, iniciou-se a "antibioticoterapia", que teve significativo impacto para o aumento da esperança e qualidade de vida de homens e mulheres em todo o mundo e, consequentemente, para a saúde da humanidade.

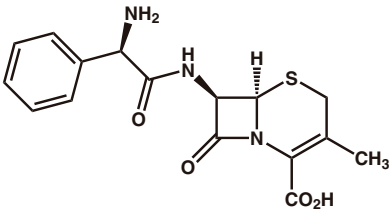
A penicilina G (3.81) foi a primeira representante da importante classe dos antibióticos β-lactâmicos, onde se encontram também as cefalosporinas (p. ex., cefalexina, 3.158).[158] Atualmente, esta classe de quimioterápicos se encontra entre os fármacos mais comercializados no mundo, comprovando sua excepcional importância terapêutica.

Inúmeros outros antibióticos, de diferentes classes químicas, descobertos a partir de então por *screening* randômico, manifestam suas propriedades através de diversos

FIGURA 3.45 ▶ *Sir* ALEXANDER FLEMING.
Fonte: Gettyimages



penicilina-G
(3.81)



cefalexina
(3.158)

mecanismos de ação, distintos daquele pelo qual atuam os β-lactâmicos que são inibidores da "biossíntese" da membrana celular externa de microrganismos.[159]

O mecanismo de ação atualmente aceito para os antibióticos β-lactâmicos consiste na inibição da atividade *D*-alanina carboxipeptidase (*DD*-Cbase) do microrganismo, prevenindo a inserção da unidade dipeptídica *D*-Ala-*D*-Ala na etapa final da construção de sua membrana celular externa. A unidade β-lactâmica, eletrofilicamente reativa, é essencial e participa levando à formação de ligações covalentes, provavelmente irreversíveis, com peptídeos essenciais à correta função da membrana externa dos microrganismos. As bases moleculares deste mecanismo foram elucidadas por Blumberg e Strominger,[139] em 1974, que evidenciaram a similaridade estrutural entre a penicilina G e o término *D*--alanil-*D*-alanina do peptideoglicano da membrana de microrganismos suscetíveis.

A Figura 3.46 ilustra um "recorte" (**A**) da estrutura da penicilina G (3.81), indicando a unidade "dipeptídica" mascarada (C-3/C-8), que comporta o *grupamento farmacofórico* β-lactâmico, comparando-o à unidade dipeptídica terminal *D*-alanil-*D*-alanina do peptideoglicano, evidenciando a similaridade molecular, que respeita, inclusive, os centros estereogênicos do dipeptídeo terminal (C-3 e C-6) (Figura 3.46).

A elucidação da estrutura da penicilina é um exemplo da tenacidade de um pesquisador de sucesso. Foi o caso de Dorothy Hodking,* que, a partir de dados obtidos por estudos de cristalografia de raios X, foi capaz de identificar a presença do sistema azetidinínico condensado ao anel tiazolidínico, contrariando, inclusive, a proposta de *Sir* Robert Robinson, consagrado químico de produtos naturais inglês, laureado com o Prêmio Nobel de Química em 1947. Ademais, a história da penicilina esclareceu a importância da via injetável para administração de fármacos, o que até então não havia ocorrido.

* Para uma biografia, veja Vargas.[160]

Em função de sua natureza peptoide, as penicilinas de primeira geração não resistiam à acidez do trato gastrintestinal, sendo inativadas quando administradas por via oral. Entretanto, subsequentes modificações estruturais ou identificação de outras estruturas β-lactâmicas em outros fungos levaram a novas gerações de antibióticos β-lactâmicos que são ativos quando administrados por via oral, como ilustrado pela tienamicina (3.159), derivado da classe dos carbapenenos, isolado de fungo, onde o átomo de enxofre não mais compõe o núcleo tiazolidínico, sendo substituído por um grupamento metilênico, representando um exemplo de bioisosterismo natural.

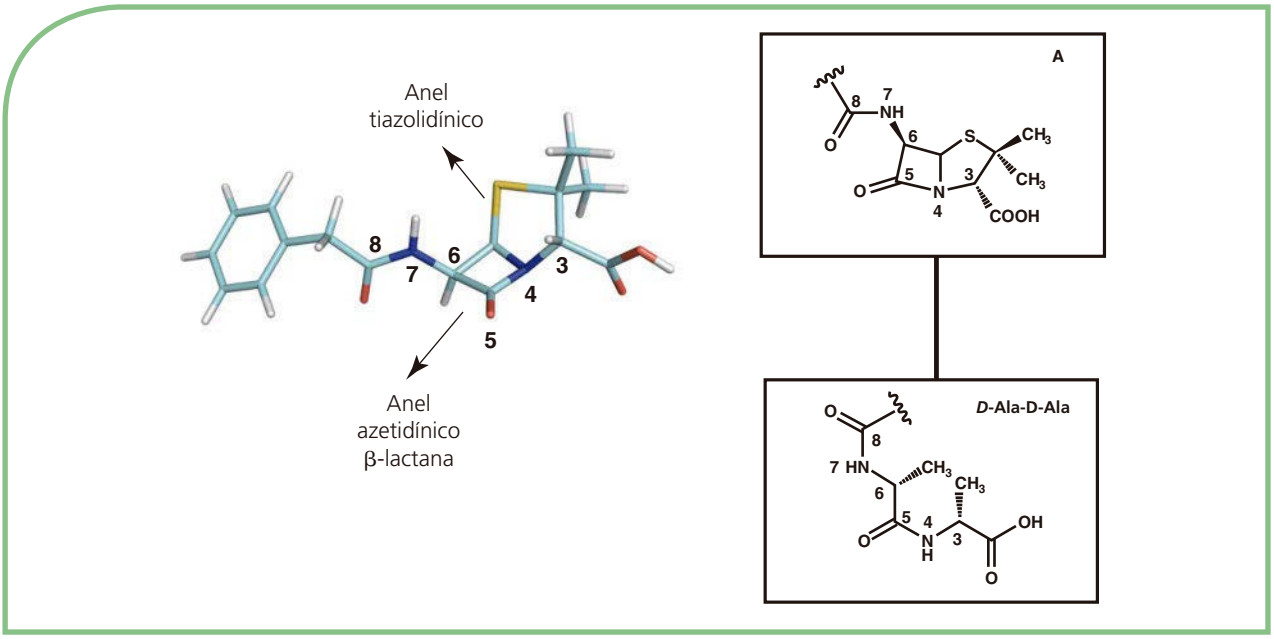


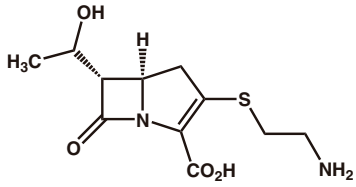
FIGURA **3.46** ▶ILUSTRAÇÃO DA SIMILARIDADE MOLECULAR ENTRE A ESTRUTURA DA PENICILINA G (3.81) E O DIPEPTÍDEO *D*-ALA-*D*-ALA.

A história da penicilina G (3.81) é um exemplo da possibilidade de se "domesticar" a estrutura química natural, "selvagem", após se identificar(em) o(s) principal(is) grupamento(s) responsável(is) pela atividade terapêutica, isto é, *o grupamento farmacofórico*, de maneira a se superarem as eventuais limitações da fase farmacocinética e se introduzirem novas características estruturais que potencializem sua eficácia terapêutica.

A estrutura original da penicilina G (3.81) foi significativamente modificada, de forma planejada, levando a novas gerações de potentes antibióticos β-lactâmicos sintéticos com amplo espectro de ação e ativos por via oral, como ilustrado pelas monobactamas (3.160, 3.161),* descobertos em 1981, simultaneamente, no Japão e nos Estados Unidos, no âmbito de um *screening* planejado para se identificarem, de fontes naturais, protótipos β-lactâmicos. Essa nova classe de antibióticos, estruturalmente simplificados, em relação às penicilinas originais, foi modificada de maneira a se introduzirem características estruturais capazes de assegurar atividade em cepas de microrganismos resistentes à penicilina que possuem a enzima β-lactamase, uma peptidase, responsável pela hidrólise do *grupamento farmacofórico* β-lactâmico, bioinativando o antibiótico.[161]

Inúmeros compostos possuindo o núcleo azetidinílico, funcionalizado por um grupamento ácido sulfônico, foram obtidos, destacando-se o aztreonam (3.161) como o primeiro representante da classe a ser comercializado, ativo em cepas gram-negativas, resistentes à penicilina (Figura 3.47).

A Figura 3.48 ilustra sumariamente a relação existente entre a estrutura química e a atividade antibiótica da classe dos β-lactâmicos.



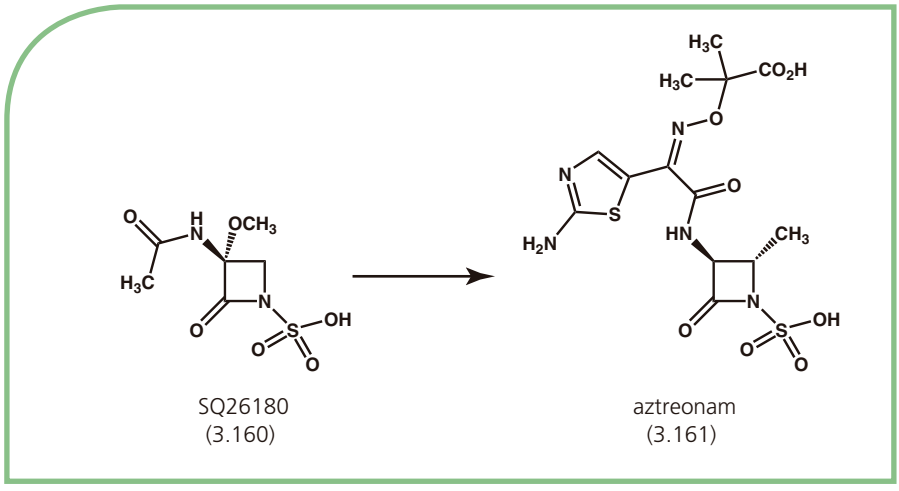
tienamicina
(3.159)

* O termo monobactamas se origina na natureza **mono**ciclíca com propriedades **bac**tericidas do anel β-lact**ama** desta classe de substâncias.

ANSIOLÍTICOS BENZODIAZEPÍNICOS

O "acaso" foi também responsável pela descoberta de importante classe terapêutica de agentes ansiolíticos, os benzodiazepínicos.[162,163] No início dos anos 50, o tratamento da ansiedade e de certas neuroses se fazia pelo emprego de agentes psicotrópicos com efeitos sedativos que reduziam sua eficácia.

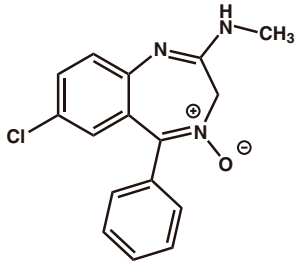
A descoberta dos benzodiazepínicos, exemplificada pelo pioneiro clordiazepóxido (3.162) (Librium®), ilustra, também, de forma exemplar, uma das principais características da química orgânica medicinal, sintética, onde a identificação de um intermediário comum, de fácil acesso e adequadamente funcionalizado, se presta à construção de uma ampla série congênere de novos compostos com um único esforço sintético, explorando sua reatividade.



SQ26180
(3.160)

aztreonam
(3.161)

FIGURA **3.47** ▶ RELAÇÃO EXISTENTE ENTRE A ESTRUTURA QUÍMICA E A ATIVIDADE ANTIBIÓTICA DA CLASSE DOS β-LACTÂMICOS.



clordiazepóxido
(3.162)

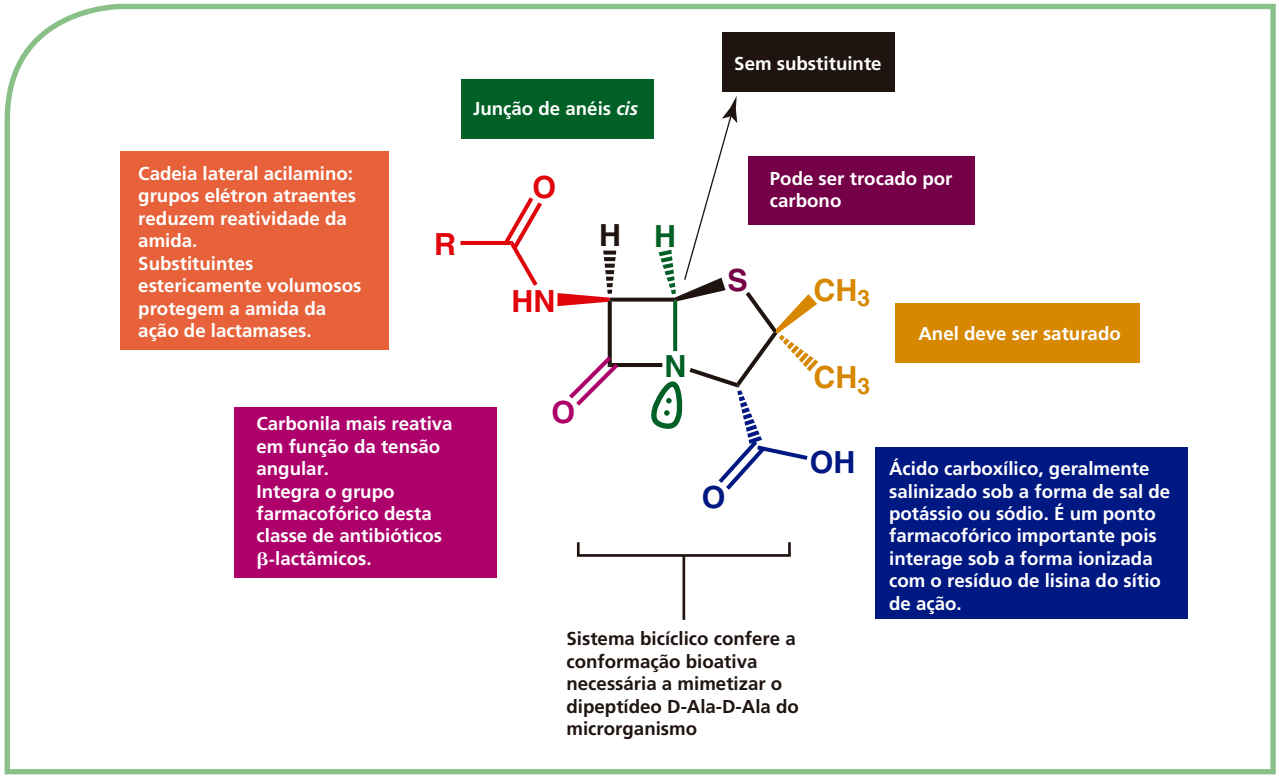


FIGURA **3.48** ▶ RELAÇÃO ENTRE A ESTRUTURA QUÍMICA E A ATIVIDADE DAS PENICILINAS.

Esta classe de agentes terapêuticos, que representaram importante inovação, à época, foi descoberta por Leo H. Sternbach, nos laboratórios Roche, em Basel, Suíça. Segundo seu próprio relato, Sternbach foi contratado pela Roche pouco tempo após a conclusão de seu doutoramento, para desenvolver novos compostos neuroativos. Decidiu, então, investigar o sistema heterocíclico benzo-heptoxidiazínico (3.163), descrito em 1891, que havia atraído seu interesse durante seu doutoramento (Figura 3.49). A síntese deste núcleo heterociclíco utilizava como matéria-prima *orto*-aminofenonas funcionalizadas (3.164), que, por simples condensação com hidroxilamina, fornecia as oximas correspondentes (3.165). Estes compostos, por sua vez, produziriam o sistema benzo-heptoxidiazínico desejado (3.163), por tratamento com cloreto de cloroacetila e base.

O núcleo heterocíclico eleito por Sternbach possuía as características ideais para o químico medicinal sintético. Variando-se a natureza de **R** e do substituinte **W** do anel benzênico na *orto*-aminofenona (3.164) de partida, podia-se preparar ampla série congênere de heterociclícos que, pela presença do grupo clorometila **X** (3.163), permitiria inúmeras subsequentes funcionalizações, pelo emprego de diferentes nucleófilos acessíveis, especialmente aminas secundárias ou primárias, aromáticas ou alifáticas, assegurando a síntese de numerosos compostos, estruturalmente relacionados, para *screening* de neuroatividade. A surpresa de Sternbach foi constatar, no início do projeto, que o produto descrito como sendo formado na etapa de condensação da oxima intermediária com cloreto de cloroacetila em base não correspondia ao anel benzo-heptoxidiazínico desejado (3.163) mas, inesperadamente, conduzia ao sistema 3-óxido-quinazolínico (3.166), funcionalizado com o grupamento clorometila **X**. Entretanto, o tratamento, conforme planejado inicialmente, deste intermediário (3.166) com aminas secundárias e primárias, forneceria os derivados aminados correspondentes (3.167), contendo desta feita o núcleo 3-óxido-quinazolínico (Figura 3.49). Esta rota sintética permitiu a obtenção de diversos derivados supostos como sendo 2-*N,N*-alquil-3-óxido-quinazolinas (3.167), os quais não apresentaram as propriedades farmacológicas desejadas nos ensaios realizados (Figura 3.49).

Em razão destes resultados frustrantes, o projeto foi abandonado. Entretanto, o "acaso" determinou que o único produto obtido pelo tratamento do intermediário 2-clorometil-3-óxido-quinazolina (3.168) com amina primária, metilamina, não tenha sido bioensaiado. Com a mudança de projeto, a amostra correspondente ao suposto 2-*N*-metil-3-óxido-quinazolina (3.169) ficou esquecida na bancada de Sternbach por dois anos, quando foi finalmente ensaiada, em novos protocolos farmacológicos então disponíveis na Roche, e apresentou-se extremamente ativa, suplantando todos os padrões conhecidos à época. Os resultados farmacológicos reativaram o interesse de Sternbach neste deriva-

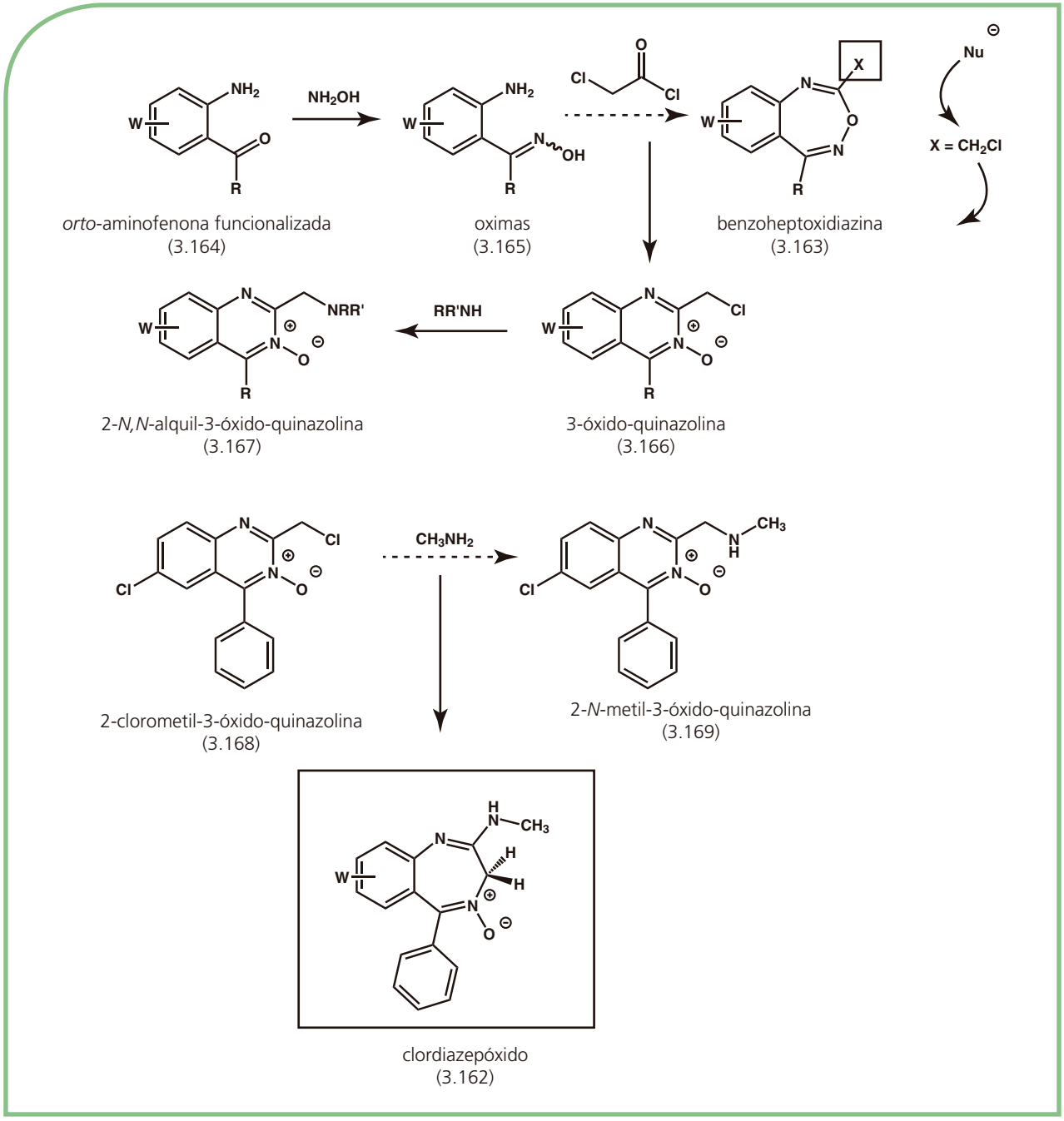


FIGURA **3.49** ► O "ACASO" NA DESCOBERTA DOS BENZODIAZEPÍNICOS.

do "quinazolínico", cujo espectro de ultravioleta indicava um cromofóro distinto daquele típico dos derivados 2-*N*-*N*-alquil-3-óxido-quinazolínicos (3.167). Estudos de elucidação estrutural, incluindo degradação química, identificaram o novo núcleo 1,4-benzodiazepínico (BZD) (3.170) formado por expansão do anel quinazolínico do derivado clorometilado (3.168) por rearranjo base-catalizado que correspondia ao clordiazepóxido (3.162).

O clordiazepóxido (3.162) foi comercializado em 1960 como uma inovação terapêutica para o tratamento da ansiedade. A partir da identificação de suas propriedades, dúzias de novos derivados BZD foram comercializadas (Figura 3.50), incluindo o diazepam, (3.171) um dos fármacos mais prescritos mundialmente (Figura 3.51).

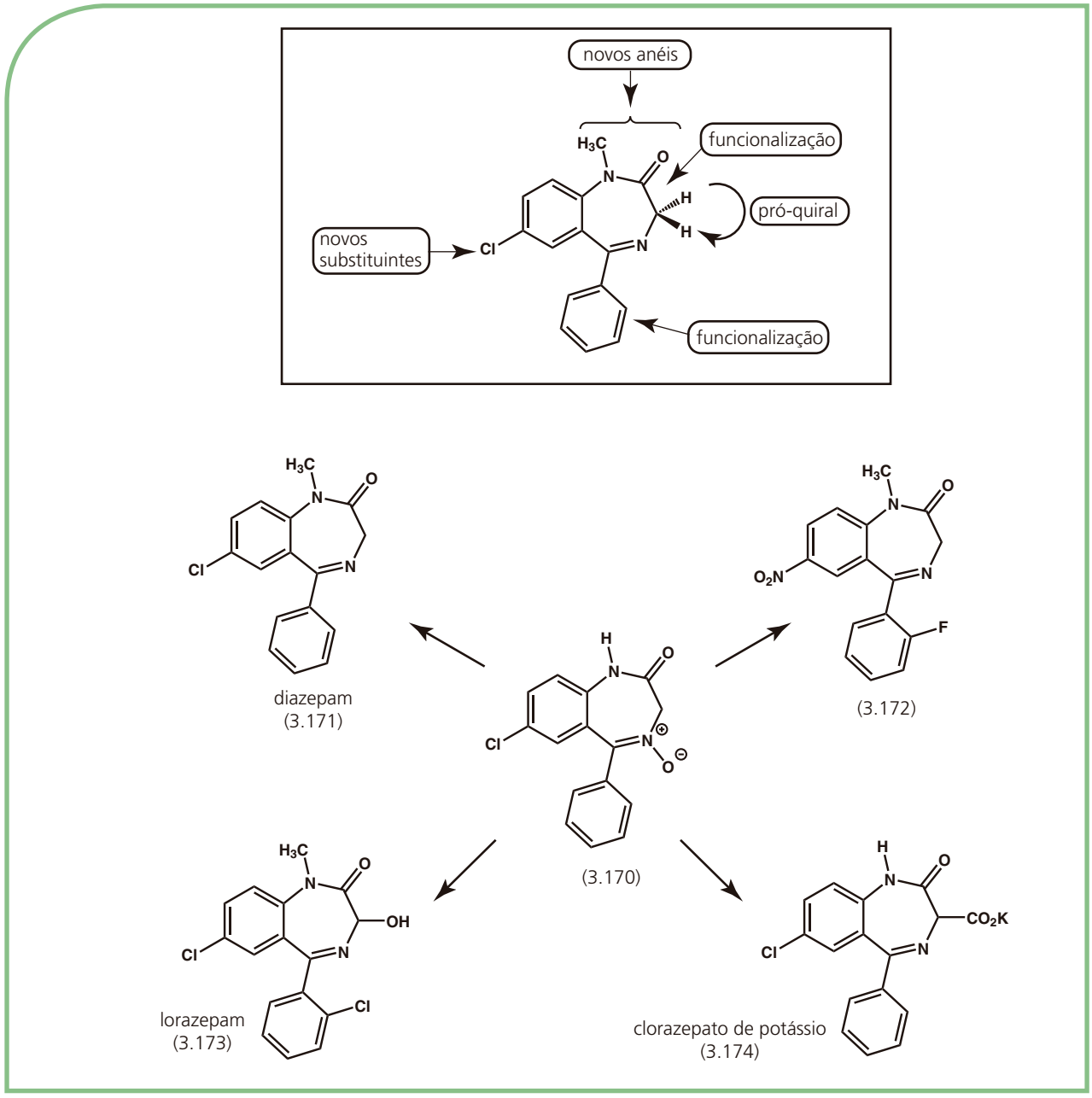


FIGURA **3.50** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS BENZODIAZEPÍNICOS (3.170 A 3.174).

NEUROLÉPTICOS

Outro importante agente neuroativo, a clorpromazina (3.175), representante pioneiro da classe dos neurolépticos, também foi descoberto por *"acaso"*, a partir das observações de Laborit que, estudando novas estratégias terapêuticas capazes de prevenir o choque cirúrgico, investigava o emprego de derivados fenotiazínicos, conhecidos desde 1940.[143] Estes trabalhos identificaram as propriedades centrais do núcleo fenotiazínico e, em 1952, os laboratórios Rhône-Poulanc lançaram a clorpromazina (3.175), protótipo que originou diversos derivados neurolépticos e contribuiu, sobremaneira, para a mudança de perfil do tratamento de pacientes psiquiátricos.[164]

Os estudos, estruturais, subsequentes com a clorpromazina (3.175) evidenciaram os aspectos conformacionais particulares deste sistema triciclíco que adota uma conformação descrita como "borboleta", onde os anéis laterais encontram-se fora do plano do anel central heterociclíco (Figura 3.52).

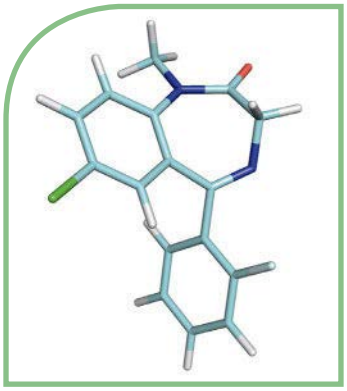
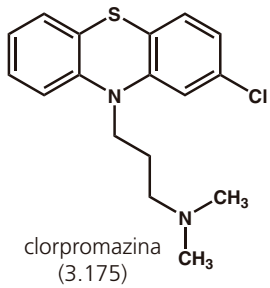


FIGURA **3.51** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DO DIAZEPAM (3.171) (PYMOL 1.4.1).

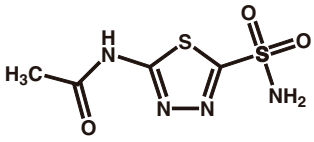
SULFAS DIURÉTICAS

A descoberta da classe dos fármacos sulfonamidícos com propriedades diuréticas também foi fruto do *"acaso"*. Com o "*boom*" da sulfoterapia, inúmeros derivados sintéticos foram obtidos e ensaiados quanto às suas propriedades bactericidas. Durante ensaios realizados *in vivo* com um derivado 1,3,4-tiadiazólico, o técnico de laboratório observou que as gaiolas dos animais tratados com esta substância tinham muito mais urina que as demais, registrando esta observação no livro de laboratório. Graças a esse registro, fruto do zelo do técnico no trabalho rotineiro, foram descobertas, por "*acaso*", as propriedades diuréticas dos compostos sulfonamídicos.

Os laboratórios Cyanamid lançaram, por volta de 1952, a acetazolamida (3.176) (Acetamox®), que representou, à época, significativa inovação terapêutica, pois, quando introduzido na clínica, representava o primeiro fármaco diurético não organometálico ativo por via oral. Esta nova classe de fármacos diuréticos teve o seu mecanismo de ação identificado, posteriormente, como devido à atividade inibitória da anidrase carbônica (CA), enzima zinco-dependente responsável pela metabolização renal do ácido carbônico e, consequentemente, regulação da taxa de eliminação/reabsorção de íons HCO_3^- e Na^+. Ademais, a presença da CA nos olhos regulando a pressão intraocular permitiu a posterior indicação deste fármaco para o tratamento do glaucoma.[165]



clorpromazina
(3.175)



acetazolamida
(3.176)

A "PÍLULA" DO DIA SEGUINTE: MIFEPRISTONA

A descoberta da mifepristona (RU-486) (3.177), primeiro abortivo da classe dos esteroides, também foi, em parte, obra do *"acaso"*. A exemplo dos benzodiazepínicos, onde o "*acaso*" esteve presente na parte química da construção do sistema benzodiazepínico, nesse caso, graças a um comportamento químico inesperado, Teutsch e colaboradores obtiveram, nos laboratórios Roussel-UCLAF, em Romainville, França,[166-167] o primeiro composto funcionalizado na posição C-11 do sistema ciclopentano-peridrofenantreno, precursor do RU-486 (3.177), a partir do epóxido (3.178) ilustrado na Figura 3.53. Os autores buscavam introduzir o grupamento metila angular C-19, substituinte típico dos derivados progestagênicos, através da abertura nucleofílica estéreo e regiosseletiva do epóxido (3.178). Entretanto, investigando o comportamento químico de diferentes

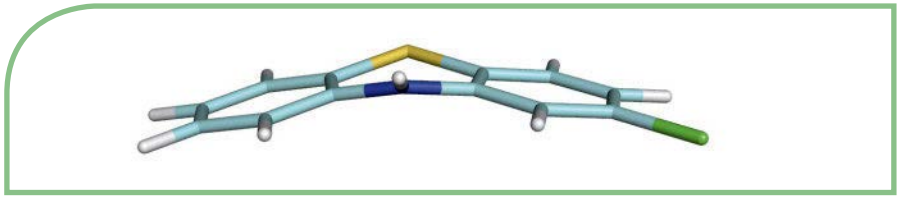


FIGURA **3.52** ▶ CONFORMAÇÃO DO ANEL FENOTIAZÍNICO DA CLORPROMAZINA (3.175).

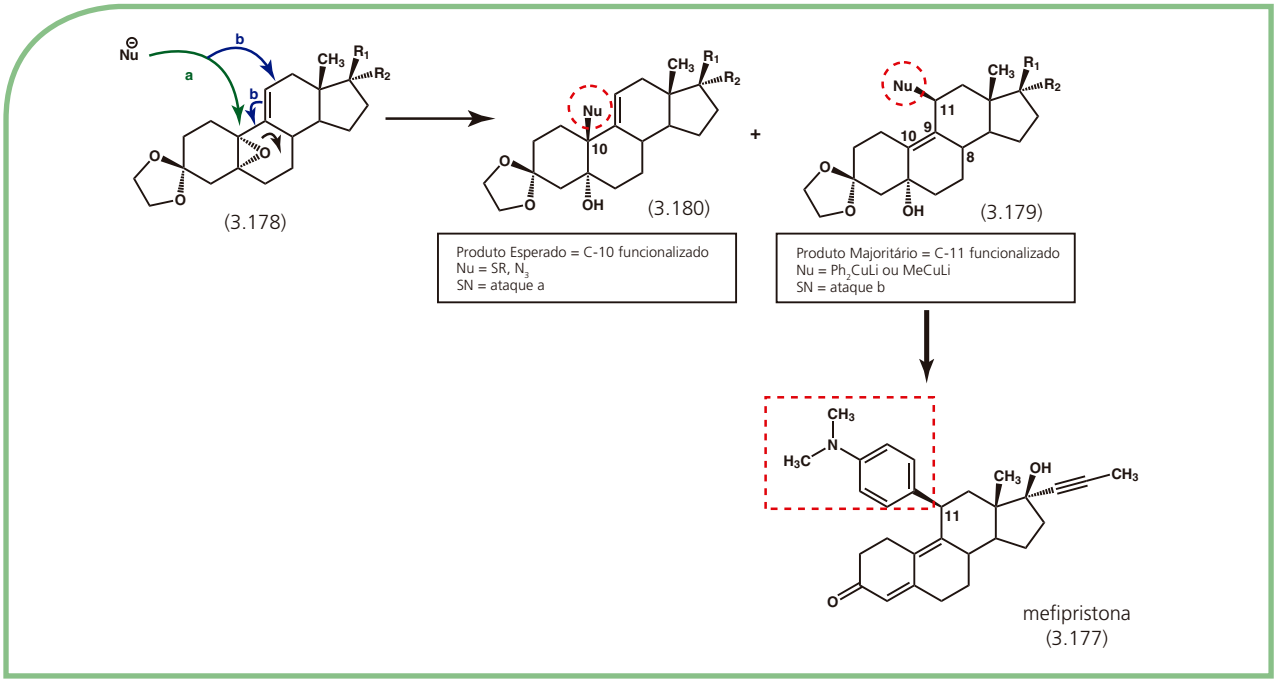
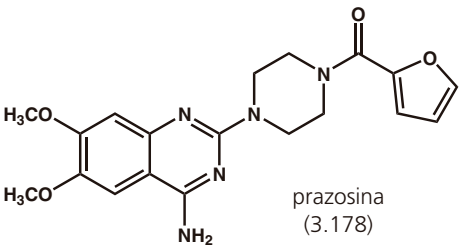


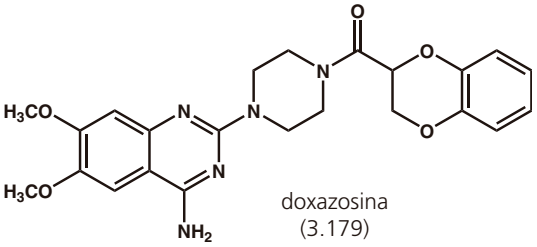
FIGURA **3.53** ▶ DESCOBERTA DA MEFIPRISTONA (3.177).



prazosina
(3.178)

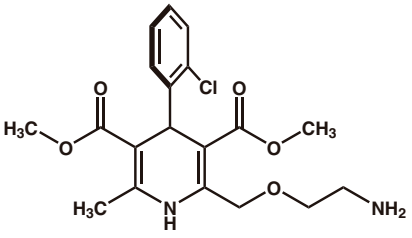
nucleófilos frente a esse intermediário-chave, entre eles reagentes dialquil e diarilcupratos de lítio ou reagentes de Grignard, os autores identificaram a formação estereosseletiva de derivados β-C-11 alquilados (3.179), através de processo predominante SN_2, na presença do composto minoritário (3.180) via mecanismo de abertura nucleofílica em C-10 de 3.178 (Figura 3.53). A partir dessas observações e do comportamento farmacológico desses novos esteroides, foi obtido o RU-486 (3.177), conhecido como a "pílula" do dia seguinte por suas propriedades abortivas.

SILDENAFILA (VIAGRA®): EXEMPLO DO "ACASO" FARMACOLÓGICO



doxazosina
(3.179)

Em meados de 1980, os laboratórios Pfizer da Inglaterra, em Sandwich, onde já haviam sido descobertos vários fármacos vasodilatadores, como prazosina (3.178, Minipress®),[168] doxazosina (3.179, Cardura®)[169,170] e amlodipina (3.180, Norvasc®),[171-173] investigavam a possibilidade de terem um agente cardioativo atuando sobre uma isoforma específica da família de enzimas fosfodiesterases (PDEs), responsáveis pela hidrólise de nucleotídeos cíclicos como AMPc e GMPc. Esse alvo terapêutico havia sido validado para o tratamento de cardiopatias pelos efeitos vasodilatadores que apresentavam alguns inibidores de PDE e nitratos orgânicos, doadores de óxido nítrico (NO), empregados na terapêutica. O aumento de NO, por administração de nitratos (p. ex., Isordil®), ou pela ação inibitória sobre PDE GMPc dependente, favorece a ação vasodilatadora mediada pelo NO.



amlodipina
(3.180)

Os pesquisadores elegeram como alvo a isoforma de PDE GMPc dependente (p. ex., PDE-5) visando o tratamento da angina. Nesta época, apenas cinco isoformas de PDE eram conhecidas, como a PDE1-5, sendo as isoformas 3 e 4 seletivas para AMPc, enquanto a PDE-1 e PDE-2 não discriminam entre os nucleotídeos cíclicos AMP e GMP e, por fim, a PDE-5 (enzima Zn^{++} dependente) seletiva para GMPc. Atualmente, são conhecidas onze isoformas de PDEs (PDE1-11), sendo que algumas

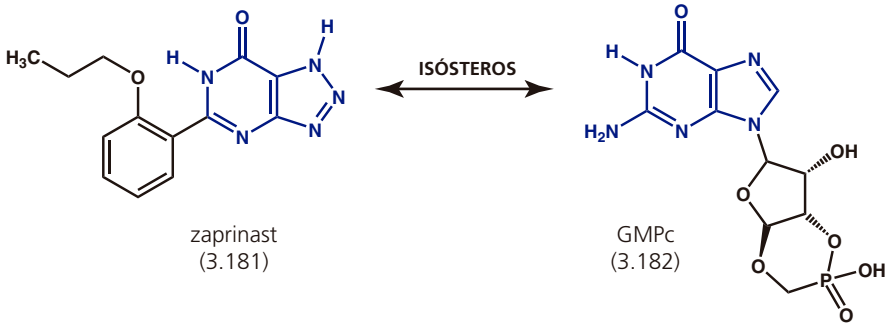


FIGURA **3.54** ▶ SIMILARIDADES ENTRE O ZAPRINAST (3.181), INIBIDOR NÃO SELETIVO DE PDES, E O GMPC (3.182), SUBSTRATO NATURAL DA PDE-5.

possuem subtipos, a exemplo da PDE-4, que se subdivide em PDE-4A, B, C e D. Dessa forma, com base nas informações da época, o time de pesquisadores da Pfizer visava identificar novos inibidores de PDE-5 como candidatos de fármacos para tratamento da angina.

Na literatura, haviam sido relatadas as propriedades PDE-inibidoras para um derivado heterocíclico com sistema triazolopirimidinona (3.181)[174] desenvolvido como antialérgico e que apresentava IC_{50} de 9,4 e 58 μM para as isoformas PDE-1 e PDE-3, respectivamente. Tendo identificado a presença de PDE-5 nas plaquetas de coelho, os pesquisadores da Pfizer determinaram a concentração inibitória média deste derivado, denominado zaprinast (3.181), nesta isoforma, observando um valor de IC_{50} de 2,0 μM, significando uma seletividade modesta, mas promissora. Análise das propriedades moleculares do zaprinast (3.181), por modelagem, indicou extensa similaridade com o substrato natural da PDE-5, como GMPc (3.182) (Figuras 3.54 e 3.55), sobretudo, ao nível dos sistemas heterocíclicos dos dois compostos. A partir desse protótipo (3.181), novos compostos heterocíclicos nitrogenados foram sintetizados e bioensaiados *in vitro* (p. ex., 3.183-3.190) (Figura 3.56), destacando-se o derivado isóstero (3.184) com o sistema pirazolopirimidínico substituindo o anel triazolopirimidínico do zaprinast (3.181), que, após modificações estruturais suplementares visando a otimização de sua potência inibitória, levou à descoberta de UK-83-405 (3.191) que apresentou IC_{50} de 0,3 μM para PDE-5 e 3,3 e > 100 μM para as isoformas PDE-1 e PDE-3, suplantando o protótipo inicial zaprinast (3.181).

O índice de seletividade de apenas 10 vezes sobre a isoforma 1 *vis-à-vis* a PDE-5 para o UK-83.405 (3.191) ainda era insuficiente para assegurar seu uso terapêutico, obrigando o time de pesquisadores da Pfizer, liderado por Simon Campbell, a introduzir novas modificações estruturais neste derivado. Foram eleitas modificações que, ao mesmo tempo, pudessem favorecer a hidrossolubilidade dos novos compostos, o que indicou a introdução de subunidade sulfonamida, com pontos característicos para interações de hidrogênio (H), o que contribuiria para a ajuste do coeficiente de partição, além de permitir a introdução de um grupamento de natureza polar que mimetizaria a subunidade osídica-trifosfatada presente no substrato natural da enzima, isto é, GMPc (3.182). Dessa forma, nova série de compostos foi sintetizada (p. ex., 3.192-3.196) e avaliada quanto à atividade PDE-5i e quanto ao coeficiente de partição (Figura 3.57, entre parênteses dados do coeficiente de partição em Log D).

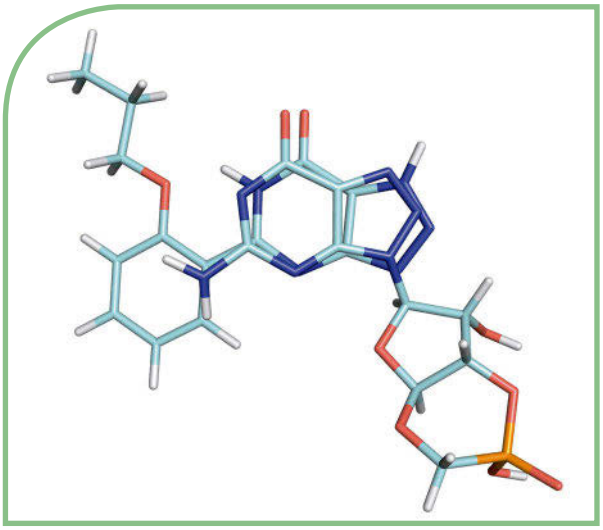


FIGURA **3.55** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DO ZAPRINAST (3.181) E DO GMPC (3.182) SOBREPOSTOS.

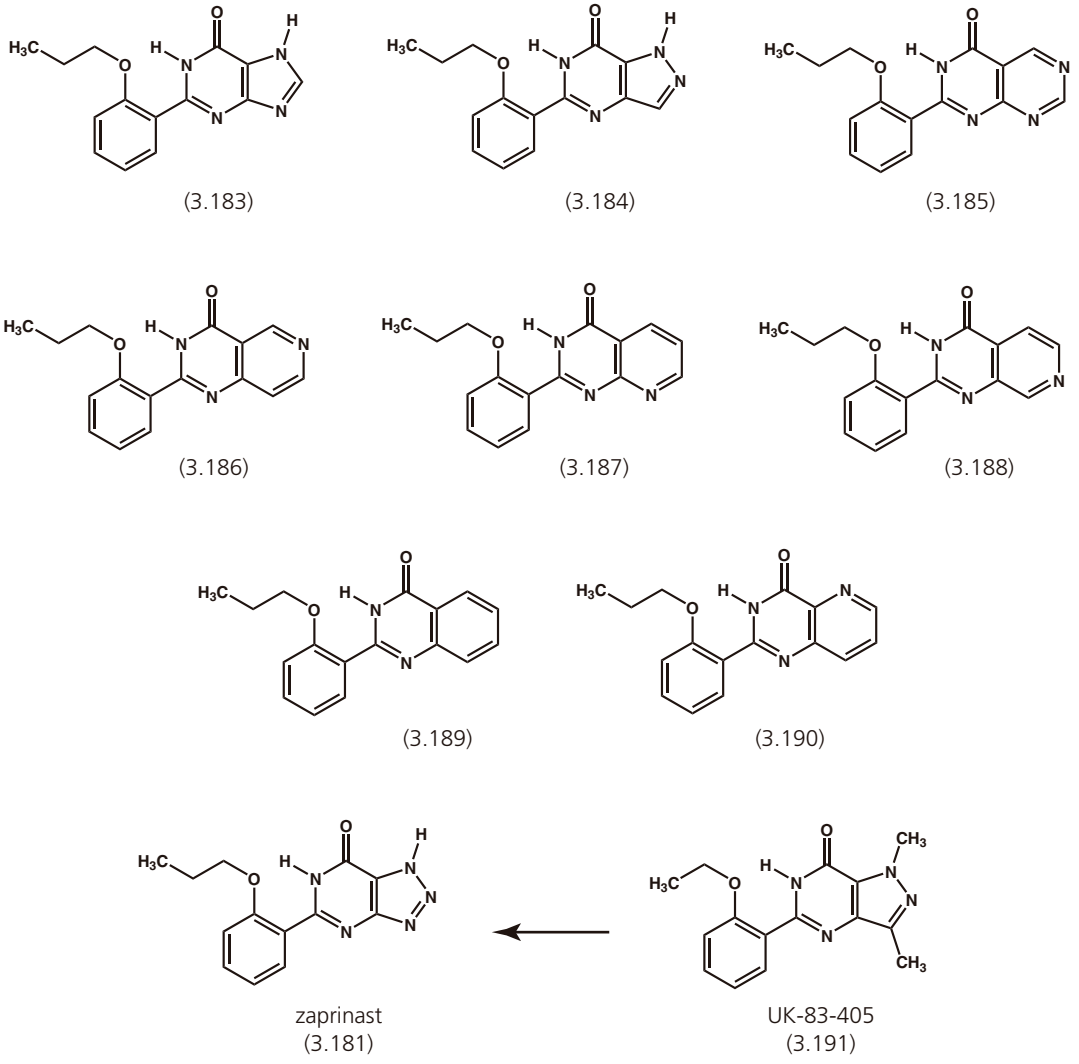


FIGURA 3.56 ► ANÁLOGOS DO ZAPRINAST (3.183-3.190) E SEU PROTÓTIPO OTIMIZADO UK 83 405 (3.191).

Análise da seletividade destes novos derivados sulfonamídicos frente às isoformas 1,3 e 5 de PDEs indicou para o composto *N*-metilado relacionado a 3.193, isto é, UK-92.480 (3.197, Figura 3.58), valores de IC_{50} de 360 nM, 65 μM e 3,0 nM, respectivamente, com índice de seletividade de 100 sobre a PDE-1 *vis-à-vis* a PDE-5, sendo batizado como sildenafila (Viagra®).[175]

O sildenafila (3.197) entrou em uso clínico em 1991, tendo apresentado propriedades cardiovasculares inferiores ao esperado. Neste ínterim, inúmeros relatos de ereções provocadas pelo uso continuado deste fármaco em diversos pacientes do sexo masculino, foram, posteriormente, racionalizados pelos efeitos envolvendo o NO e pela constatação da presença de PDE-5 no músculo cavernoso. Esses resultados, fortuitos, caracterizam um "acaso farmacológico" visto que, até então, nenhum fármaco atuando como inibidor de PDE-5 havia sido demonstrado como sendo útil para o tratamento da disfunção erétil. De fato, o sildenafila (3.197) representou importante inovação terapêutica em termos de mecanismo de ação e por constituir o primeiro fármaco de uso oral para tratamento da DE, fatos decisivos para determinar a alteração em sua indicação terapêutica.[176-177]

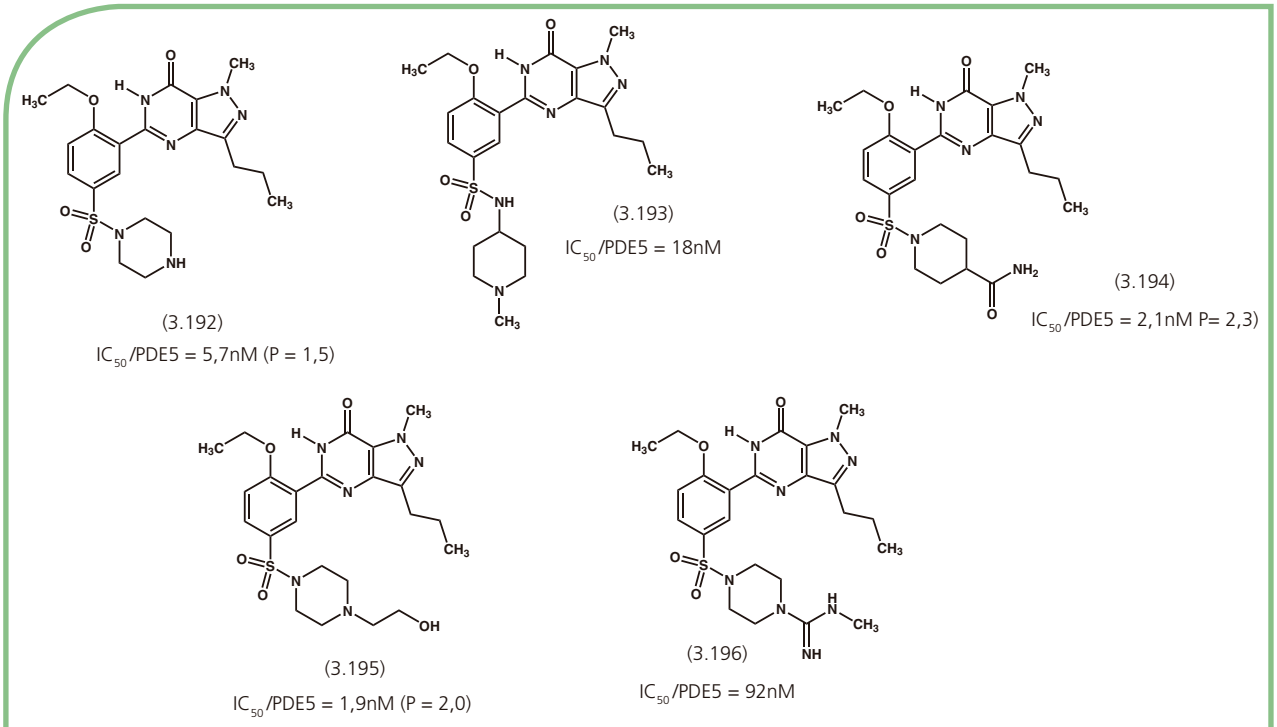
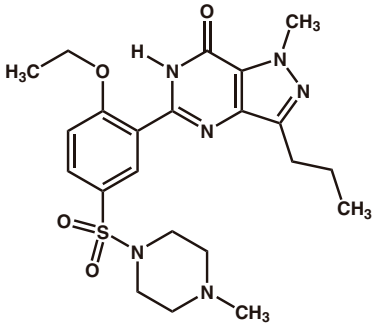


FIGURA **3.57** ▶ PROTÓTIPOS OTIMIZADOS (3.192-3.196) DO ZAPRINAST (3.181).

FÁRMACOS DESCOBERTOS A PARTIR DO ESTUDO DO METABOLISMO

Os estudos do *metabolismo dos fármacos* também permitiram a descoberta de novos medicamentos, conforme ilustrado no Capítulo 2. Desta feita, os exemplos históricos mais marcantes serão discutidos.



sildenafila
(UK-92,480)
(3.197)

IC_{50} (PDE-1) = 360 nM
IC_{50} (PDE-3) = 65 µM
IC_{50} (PDE-5) = 3,0 nM

FIGURA **3.58** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO SILDENAFILA (3.197) E SUA POTÊNCIA INIBITÓRIA SOBRE AS ISOFORMAS DE PDE-1, 3 E 5.

A DESCOBERTA DA OXAMNIQUINA

A oxamniquina (3.198), derivado tetra-hidroquinolínico com propriedade esquistossomicida, originou-se da hicantona (3.199), desenvolvida a partir dos estudos do metabolismo do precursor, lucantona (3.200), potente anti-helmintíco da classe das tioxantonas (Figura 3.59).

Em 1936, pesquisadores alemães se interessaram em avaliar as potenciais propriedades anti-helmínticas, particularmente esquistossomicida, de diversos compostos heterociclícos sintetizados na busca de antimaláricos. Dispondo de um método de *screening* em ratos infestados pelo *Schistosoma mansoni*, ensaiaram diversos derivados xantônicos funcionalizados que haviam sido sintetizados por H. Mauss a partir de variações estruturais introduzidas em derivados antimaláricos pertencentes à classe das acridinas, como a quinacrina ou mepacrina (3.201) (Figura 3.60). Estes compostos, dentre os quais se destacavam o "Miracil A" (3.202), mostraram-se ativos; entretanto, devido aos efeitos tóxicos que possuíam, não puderam ser aproveitados.

Modificações estruturais subsequentes levaram à série isostérica das tioxantonas, dentre a qual o "Miracil D" (3.200) mostrou-se eficaz (Figura 3.60). A despeito dos efeitos adversos que apresentava, esta tioxantona triciclíca, denominada lucantona (3.200), foi empregada pelas tropas alemãs na campanha do norte da África durante a segunda guerra mundial e mantida em segredo até seu final. Em 1965, pesquisadores da Sterling Winthrop Co., liderados por Archer,[178] identificaram o principal metabólito hepático da lucantona (3.200) como idêntico ao produto de oxidação de lucantona pelo *Aspergillus scleroticum*. Esse fungo oxidava a posição benzílica da lucantona (3.200) produzindo o álcool benzílico correspondente, denominado hicantona (3.199, Etrenol®) (Figura 3.61), que se mostrou mais potente do que o precursor. Esses resultados indicavam que a lucantona (3.200) sofria processo de bioativação oxidativa, *in vivo*, para se transformar na forma ativa, anti-helmíntica, sendo, hoje, um exemplo clássico de pró-fármaco.[179,180]

A hicantona (3.199), à época, representava o primeiro recurso terapêutico para o combate à esquistossomose, que não possuia em sua estrutura nenhum átomo de metal pesado. A despeito desta inovação, esta classe de tioxantonas esquistossomicidas apresentava severos efeitos centrais que traziam desconforto com seu emprego e, sobretudo, reduziam as possibilidades de seu emprego como agente profilático.*

O superior perfil anti-helmintíco da hicantona (3.199)**, aliado às suas propriedades físico-químicas, particularmente sua maior solubilidade em água e consequente menor coeficiente de partição, justificavam os reduzidos efeitos centrais que apresentava em relação ao fármaco precursor (3.200). O seu emprego como esquistossomicida foi autorizado, e estudos posteriores do *mecanismo molecular de ação* indicaram que o álcool benzílico era substrato seletivo de enzimas do parasita, transformando-o em melhor grupo abandonador, favorecendo a formação de espécies reativas do tipo azo-quinonas,

* A título de curiosidade, vale destacar que, fortuitamente, os estudos do metabolismo da lucantona (3.200) não foram realizados em cobaias, em que verificou-se que a capacidade enzimática das enzimas hepáticas em oxidar posições benzílicas é limitada.

** Outra curiosidade a que cabe destaque é a origem do prefixo **hi** na hicantona, decorrente da presença da hidroxila em sua estrutura, única diferença em relação à lucantona.

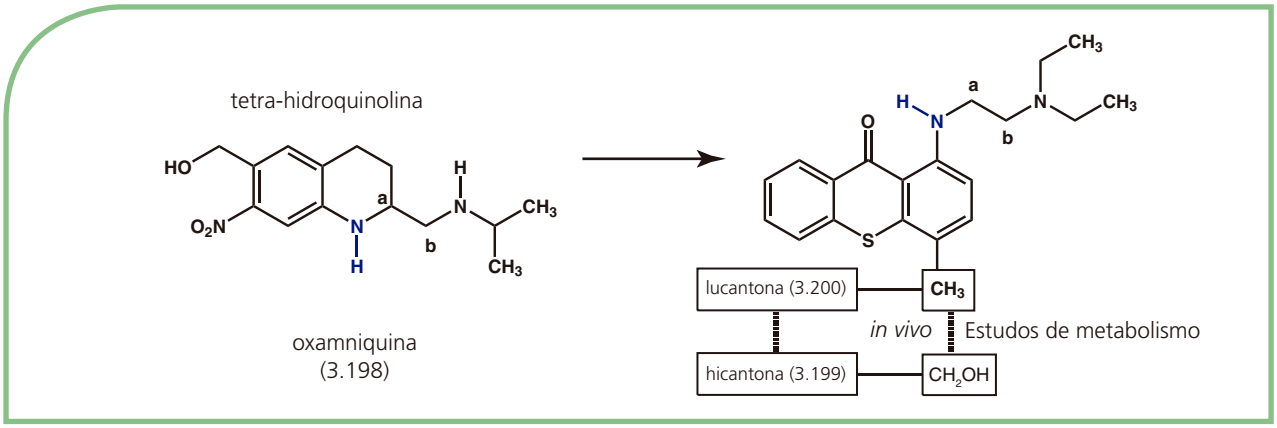


FIGURA **3.59** ▶ METABOLISMO NA DESCOBERTA DA OXAMNIQUINA (3.198).

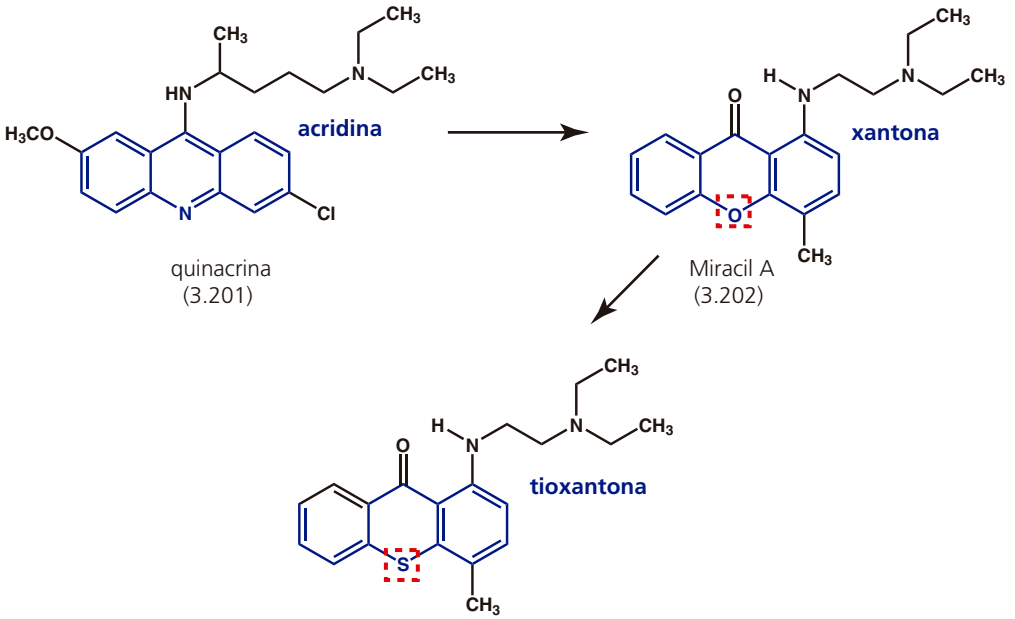


FIGURA **3.60** ▶ GÊNESE DA LUCANTONA (3.200).

responsáveis por seus efeitos letais ao *Schistossoma mansoni,* que se manifestavam por redução significativa na postura de ovos e na motilidade do verme. Ao nível molecular, os derivados tioxantônicos atuam reduzindo a atividade da serotonina do verme, assim como parecem competir com a acetilcolina (ACh) em seus receptores.

Na tentativa de se obterem derivados ativos, mais toleráveis, a estrutura do protótipo lucantona (3.200) foi modificada, explorando a estratégia de *simplificação molecular.** Identificando a presença da subunidade *para*-toluidina, isto é, *para*-metilanilina, na estrutura da lucantona, como sítio farmacofórico, diversos derivados *para*-toluidínicos, estruturalmente mais simples que a lucantona (3.200), foram sintetizados por Mauss e colaboradores e apresentaram a atividade anti-helmíntica desejada. Essa classe de compostos foi denominada "Mirasans" e, posteriormente, explorada por pesquisadores da

* Esta estratégia de desenho e modificação molecular será estudada no Capítulo 8.

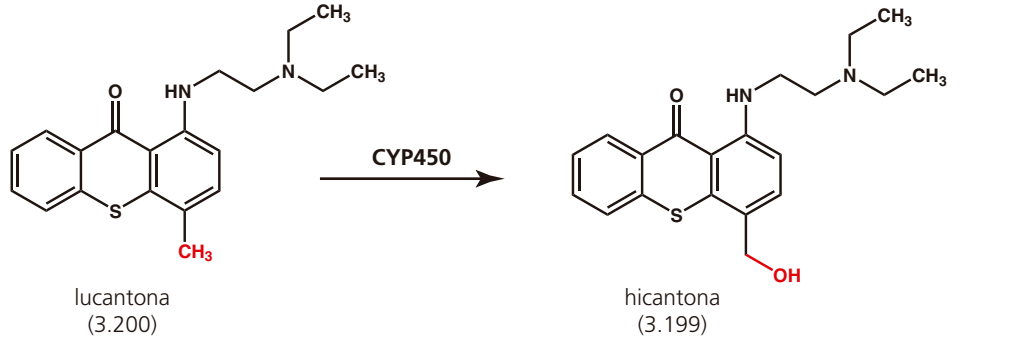


FIGURA **3.61** ▶ OXIDAÇÃO MICROBIOLÓGICA E METABÓLICA DA LUCANTONA (3.200).

Pfizer, em Sandwich, Inglaterra, liderados por R. Foster e B. L. Chetham, para descobrirem a oxamniquina (3.198) (Mansil®).[181]

A gênese da oxamniquina (3.198) teve como base a introdução na estrutura do protótipo mirasan (3.203) de dois grupamentos metilênicos, explorando processo de *anelação** que permitiu evidenciar o núcleo tetra-hidroquinolínico contido na estrutura da oxamniquina (Figura 3.62). Ademais, esse processo de *anelação* preserva nesse fármaco tetra-hidroquinolínico a relação *para*- entre as funções metila, pré-álcool benzílico e amina anilínica, existente nas tioxantonas ativas e nos derivados *para*-toluidínicos protótipos (p. ex., 3.203) (Figura 3.62). Esse padrão estrutural encontra-se internalizado no sistema aza-heterociclíco da oxamniquina (3.198) compondo o anel tetra-hidroquinolínico. A similaridade estrutural entre essas classes de agentes esquistossomicidas se verifica ainda na distância de dois átomos de carbono (**a** e **b**, Figura 3.59) entre os dois sítios básicos alifáticos contidos na cadeia lateral das tioxantonas e *para*-toluidinas e no centro estereogênico do sistema heterociclíco da oxamniquina (3.198). Ademais, neste último fármaco, o efeito ativador do grupo nitro em C-7, correspondendo ao átomo de cloro do protótipo toluídinico (3.203), em relação *orto* ao grupo hidroximetila, em C-6, aumenta a acidez deste álcool benzílico, favorecendo sua bioativação enzimática pelo helminto, o que conduz à formação das espécies reativas, letais ao verme. O efeito ativador do grupamento nitro foi comprovado quando análogos *orto*-substituídos por grupamentos doadores de elétrons foram preparados e testados manifestando reduzido, ou nulo, efeito anti-helmintíco. Finalmente, na oxamniquina (3.198), a natureza da amina terciária terminal das tioxantonas foi modificada para uma unidade isopropilamina. Essa modificação estrutural altera o pKa dessa função ao mesmo tempo que, devido à natureza do grupamento *N*-isopropila, introduz uma proteção estérica ao efeito conjugativo de primeira passagem hepática e às reações de dealquilação metabólica que, se operassem, reduziriam o tempo de vida média desse quimioterápico, não permitindo seu uso em dose única ao dia.

* A tática de anelação para modificação molecular será estudada no Capítulo 6.

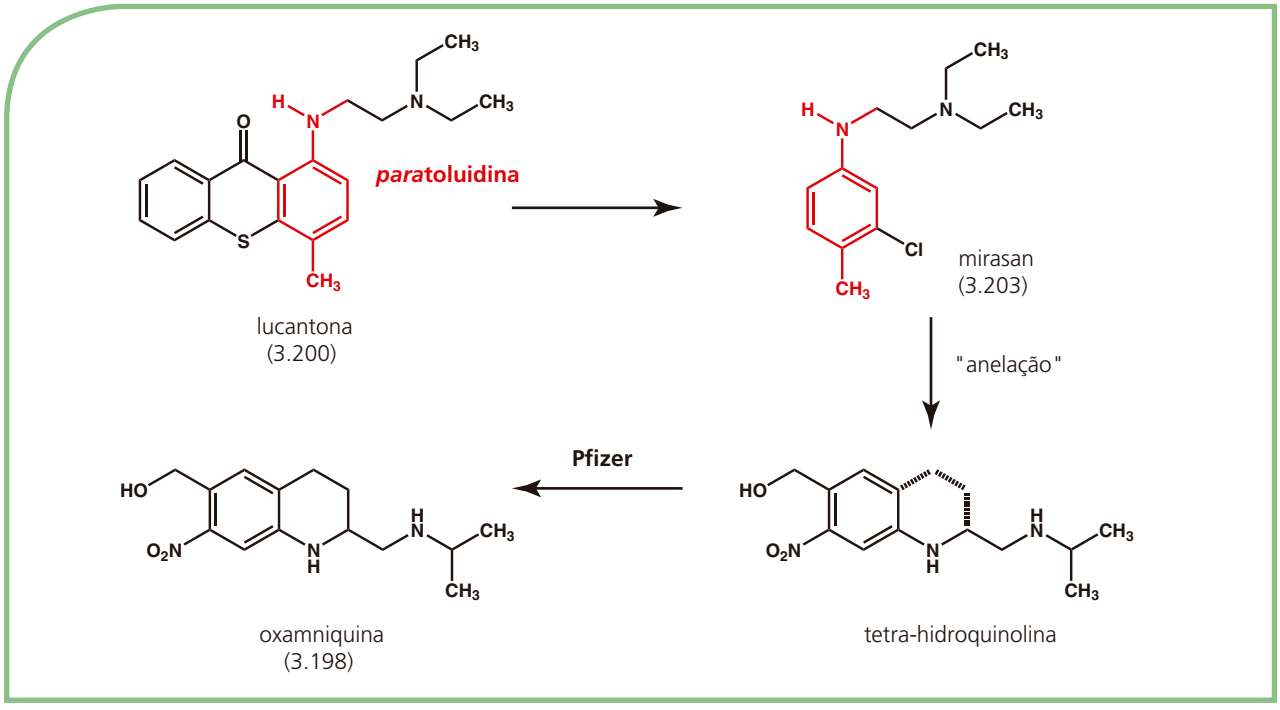


FIGURA **3.62** ▶ GÊNESE DA OXAMNIQUINA (3.198).

O mecanismo de ação da oxamniquina (3.198) ainda não está completamente elucidado, mas parece não envolver receptores de acetilcolina a exemplo das tioxantonas.

FÁRMACOS SINTÉTICOS

De maneira geral, os fármacos disponíveis na terapêutica moderna são, em sua ampla maioria, de origem sintética (*ca.* 85%). Se considerarmos, ainda, aqueles oriundos de processos de hemissíntese, como muitos antibióticos obtidos a partir de intermediários homoquirais, preparados em processos fermentativos, este percentual pode superar os 85% mencionados, em um mercado que totalizou 895 bilhões de dólares em 2012, correspondendo ao montante de US$ 760,7 bilhões em fármacos de origem sintética. Pode-se concluir que a síntese de fármacos é uma atividade bastante valiosa em termos de mercado.

Majoritariamente, os fármacos sintéticos são aquirais e possuem, não raramente, mais de um heteroátomo entre átomos de nitrogênio, enxofre, oxigênio, predominantemente, cloro e flúor. Se forem classificados pelo tipo de mecanismo de ação que apresentam, observar-se-á que, em a maioria, são substâncias sintéticas com propriedades inibidoras de enzimas e antagonistas de receptores, seletivos, sendo menos numerosos aqueles que atuam como agonistas de receptores e, menos ainda, aqueles que atuam ao nível de canais iônicos.

Estima-se que os fármacos contemporâneos atuem sobre não mais do que *ca*. 482 alvos terapêuticos, em sua maioria enzimas (Quadro 3.1).[182,183]

OS FÁRMACOS SINTÉTICOS BILIONÁRIOS

A Figura 3.55 ilustra os cinco medicamentos líderes de vendas em 2012, totalizando US$ 42,2 bilhões, o que dá uma média de US$ 8,4 bilhões no ano. Observando-se a Figura 3.63, vê-se que os cinco medicamentos na verdade compreendem seis fármacos, pois um destes medicamentos, Seretide®, corresponde a uma associação de dois fármacos, a saber: combina um β-bloqueador clássico (p. ex., salmeterol) com um corticoide (p. ex., fluticasona), representando, portanto uma inovação incremental.

A Figura 3.63 ilustra, ainda, as estruturas destes seis fármacos bilionários, que são todos sintéticos, totalizando 133 átomos de carbono, 155 de hidrogênio, 24 de oxigênio, nove de nitrogênio, quatro de enxofre, possuindo apenas mais dois elementos: um cloro (1) e cinco átomos de flúor. Em conjunto, totalizam 2.522 u.m.a.[184]

Os cinco medicamentos mais vendidos em 2012 representam três classes terapêuticas, com predominância (03) para aqueles indicados para doenças cardiovasculares (p. ex., clopidrogrel [3.204], atorvastatina [3.106] e rosuvastatina [3.107]). As classes de fármacos antiúlcera (esomeprazola, 3.205) e antiasmáticos (Seteride®) completam a listagem das moléculas mais valiosas. Ressalta-se que o Seretide® corresponde a uma inovação incremental, ou seja, a associação de dois fármacos já conhecidos (salmeterol [3.206] e fluticasona [3.207]), em geral indicados isoladamente para o tratamento da asma brônquica, que foram formulados em um único medicamento. Esta inovação incremental assegurou ao Seretide® a quarta posição em vendas mundiais, em 2010.

Essa estratégia de associações de fármacos conhecidos em novas formulações conjugadas tem sido bem explorada, como ilustra o exemplo do Caduet®, associação de dois fármacos da Pfizer, indicados para tratamento de doenças cardiovasculares, isto é, atorvastatina (3.106) e amlodipina (3.180), que representa outra recente inovação incremental de sucesso mercadológico. Essa estratégia tem promovido a formação de *joint-ventures* de distintas *Big-Pharmas,* como ocorreu com a Shering-Plough e a Merck, que introduziram nova associação contendo dois agentes antilipêmicos, atuando por meio de distintos mecanismos farmacológicos de controle das taxas de colesterol plasmático, a saber: sinvastatina e fibrato.

QUADRO **3.1** ▶ PRINCIPAIS ENZIMAS E RECEPTORES EXPLORADOS COMO ALVOS TERAPÊUTICOS

ALVOS ENZIMÁTICOS

Acetilcolinesterase
S-Adenosyl-L-metionina descarboxilase
Adenosina quinase
Aldeído desidrogenase
Aldose redutase
Aromatase
O^6-Alquilguanina-DNA-alquiltransferase
Anidrase carbônica
A-14 redutase
Citocromo P450 oxidase
Colagenase
Colesterol aciltransferase
Di-hidrofolato redutase
Di-hidro-orotato desidrogenase
DNA polimerase b
DNA girase
Elastase
Encefalinase
Endopeptidase Neutra
Enzima conversora de angiotensina
Enzima conversora de endotelina
2,3-Epoxiesqualeno lanosterolciclase
Espermidina/Espermina-N'-acetiltransferase
Esqualeno monoxigenase
Esqualeno sintase
Esteroide Δ^{14}-redutase
Estrona sulfatase
Farnesiltransferase
Fator VIIa
Fator Xa
Fator XIIIa
Folilpoliglutamato sintase
Fosfatidilinositol quinase
Fosfodiesterases
Fosfolipase A_2
Fosfolipase C
GABA transaminase
Gelatinase
α-Glicosidase
Glicinamida ribonucleotídeo formiltransferase
γ-Glutamilcisteína sintetase
Glutationa-S-transferase
GTPases
H^+/K^+-ATPase
17α-Hidrolase/C_{17-20}-Liase
HIV protease
HMG-CoA-reductase
Inosina 5'-monofosfato desidrogenase
β-lactamase
Lanosterol 14α-desmetilase
Leucotrieno A_4 hidrolase
Lipoxigenases
Lisil oxidase
Manosidase
Monoaminoxidase A
Monoaminoxidase B
Óxido nítrico sintase
Ornitina descarboxilase
Prolil 4-hidroxilase
Prolil endopeptidase
Prolilpeptidil isomerase
Prostaglandina endoperóxido sintase I
Prostaglandina endoperóxido sintase II
Protease
Proteína quinase C
Purina nucleosídeo fosforilase
Quinurenina aminase
5α- esteroide redutase
Transcriptase reversa
RNA-polimerase
Ribonuclease
Ribonucleotídeo-difosfato redutase
Trombina
Topoisomerase I
Topoisomerase II
Tirosina quinases
Uracil desidrogenase
Uridina fosforilase
Xantina oxidase

RECEPTORES ALVOS

Acetilcolina muscarínicos (M_1 / M_2 / M_3)
Acetilcolina nicotínico
Adenosina (A_1 / A_2)
α-Adrenoceptores (α_1 / α_2)
β-Adrenoceptores (β_1 / β_2 / β_3)
Angiotensina (AT_1 / AT_2)
Aminoácidos Excitatórios (NMDA / AMPA / kainato)
Bradicinina (B_2)
Colescitocinina (CCK-A / CCK-B)
Dopamina (D_1 / D_2 / D_3 /D_4)
Endotelina (ET_A / ET_B)
Estrogênio
Toll
Fibrinogênio (gpIIb / IIIa)
GABA ($GABA_A$ / $GABA_B$)
Histamina (H_1 / H_2 / H_3)
5-Hidroxitriptamina (5-HT_{1A} / 5-HT_{1C} / 5-HT_{1D} / 5-HT_2 / 5-HT_3 / 5-HT_4
Interleucina (IT_1 / IT_2)
Leucotrienos (B_4 / C_4 / D_4)
Opioides (d, c, m)
PAF
Prostanoide (PGE_2 / TXA_2 / PGI_2)
Sigma (s)
Taquicinina (NK_1 / NK_2 / NK_3)
Trombina

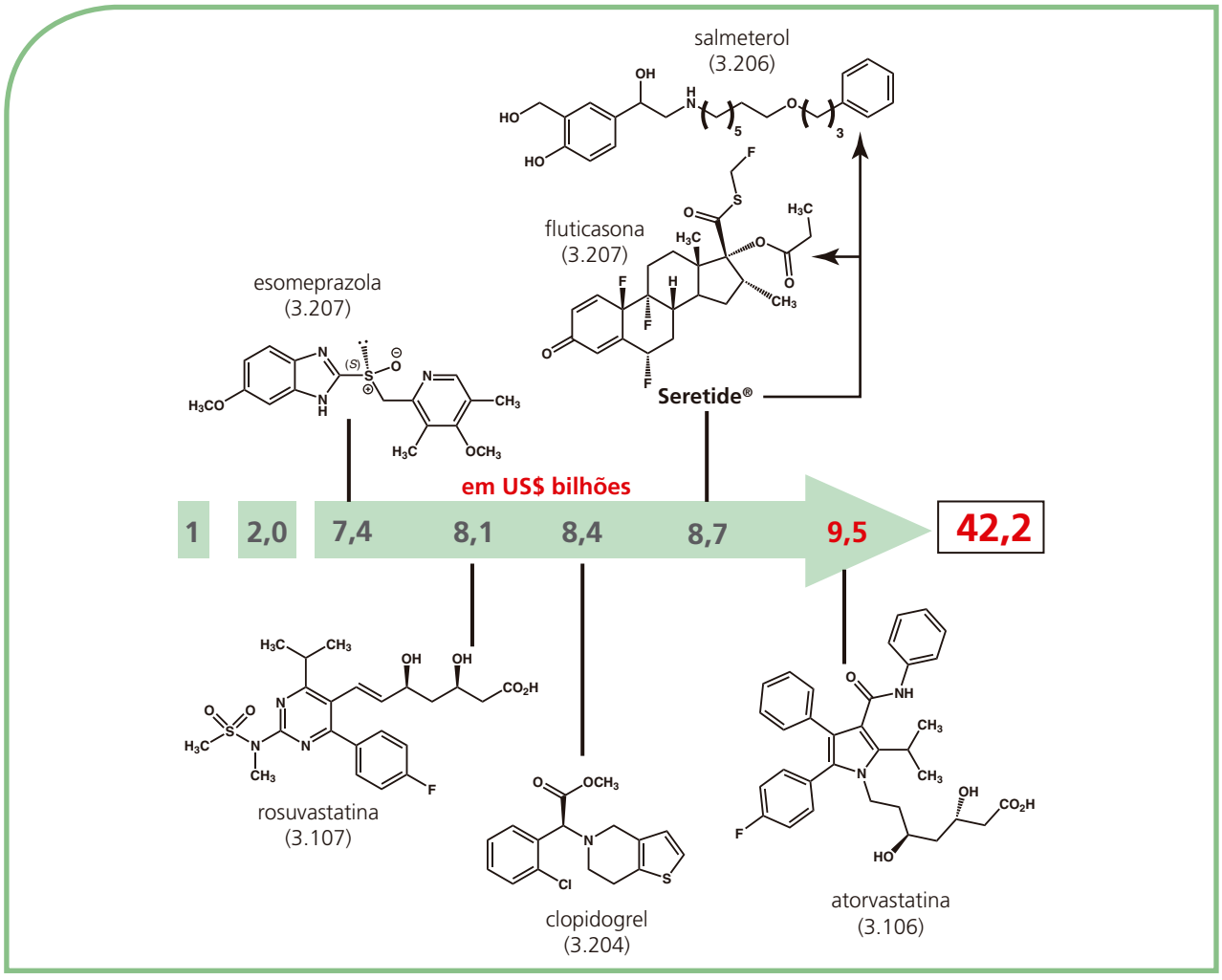


FIGURA **3.63** ▶ CINCO FÁRMACOS LÍDERES EM VENDAS EM 2012 (EM US$ BILHÕES).

OS PRINCIPAIS GRUPOS FUNCIONAIS PRESENTES NOS FÁRMACOS SINTÉTICOS

A Figura 3.64 ilustra os principais grupos funcionais (gfs) presentes nos fármacos. Vale registrar que os próprios gfs ilustrados podem ter variações estruturais quando R representar uma subunidade estrutural aromática, além de alquila. Entre estes principais e mais assíduos gfs de fármacos, alguns são mais predominantes, como as subunidades aromáticas. Estima-se que 50% dos fármacos empregados atualmente possuam ao menos um anel aromático passível de substituição. A presença da função sulfonamida também é bastante comum nas moléculas dos fármacos, assim como as hidroxilas, que predominam na forma secundária ou terciária e menos como álcoois primários, que são facilmente oxidados na biofase.

Alguns gfs são, ao contrário, bastante raros nas moléculas dos fármacos, seja pela labilidade metabólica, seja pelo potencial tóxico que representam. Entre os primeiros, estão as carbonilas aldeídicas e a função imida, de rara presença em fármacos, enquanto entre os últimos ficam os nitro-heteroaromáticos, acetilenos e epóxidos. Estes podem ser denominados de grupamentos toxicofóricos, pelo seu potencial tóxico, representado pela reatividade dos radicais livres que produzem os nitro-heteroaromáticos na biofase. Os acetilenos por produzirem após reação de oxidação biológica espécies transientes altamente reativas com nucleófilos biológicos, da mesma forma que os epóxidos, formando adutos que traduzem sua toxicidade (Figura 3.65).

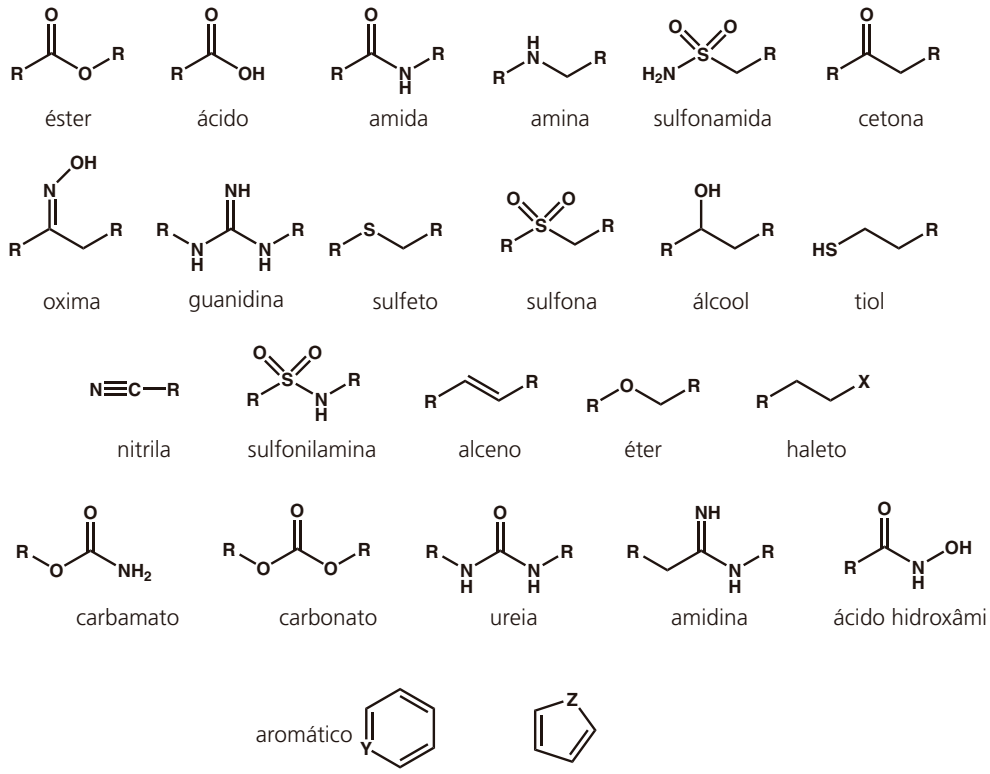
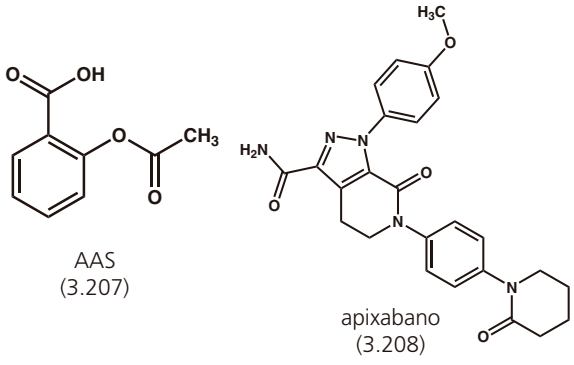


FIGURA **3.64** ▶ GRUPOS FUNCIONAIS MAIS PRESENTES NAS MOLÉCULAS DOS FÁRMACOS.



A CRONOLOGIA DA DESCOBERTA DOS FÁRMACOS

Em um breve retrospecto da cronologia da descoberta dos fármacos (Figura 3.66), desde o ácido acetilsalicílico (3.207, AAS, Aspirina®), primeiro fármaco sintético desenvolvido em 1889, até o apixabano (3.208),[185] lançado em 2012 nos EUA, novo agente antitrombótico, observa-se que a maioria esmagadora das inovações terapêuticas compreende ou relaciona-se a fármacos de origem sintética. Deve-se registrar, entretanto, que alguns biofármacos, os de origem biotecnológica, ingressaram no mercado nos últimos anos a exemplo do infliximabe (Remicade®),[186] indicado para o tratamento de quadros inflamatórios crônicos, inclusive da doença de Chron, e panitumumabe (Vectibix®, Amgen),[187] anticorpo capaz de atuar sobre o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) indicado para o tratamento do câncer colorretal.

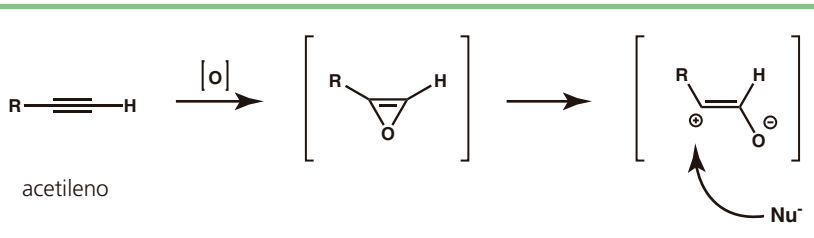


FIGURA **3.65** ▶ ESPÉCIE REATIVA FORMADA POR AÇÃO DO CYP450 SOBRE ALCINOS.

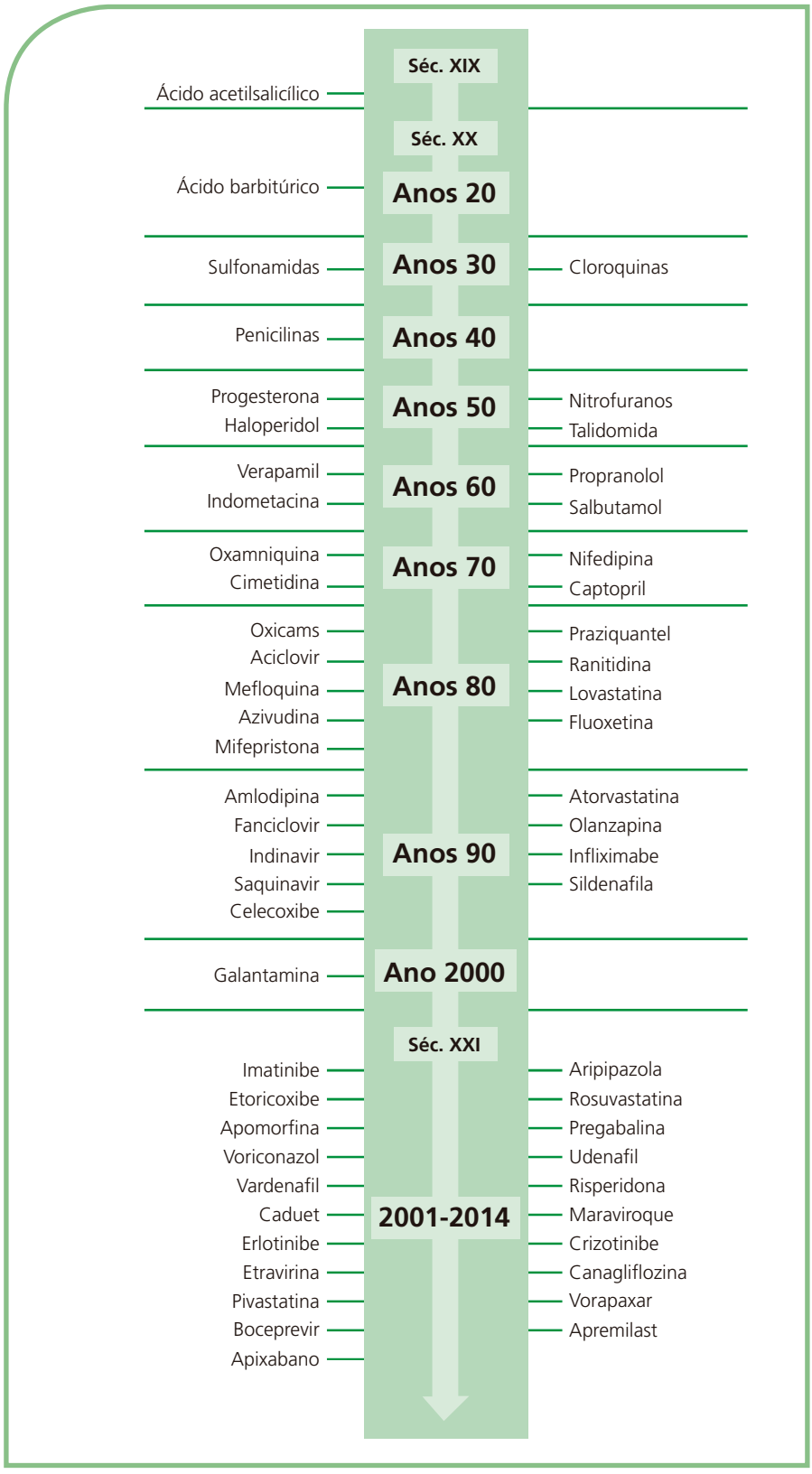


FIGURA **3.66** ▶ ÁRVORE CRONOLÓGICA DA DESCOBERTA DE FÁRMACOS.

REFERÊNCIAS

1. Mann J. Introduction. In: Mann J. Murder, magic and medicine. Oxford: Oxford University; 1992. p. 1-16.

2. Chast F. A history of drug discovery. In: Wermuth CG, editor. The practice of medicinal chemistry. 3rd ed. London: Academic; 2008. p. 3-62.

3. Chast F. História contemporânea dos medicamentos. Lisboa: Instituto Piaget; 1995.

4. Fourneau JP. Ernest Fourneau, fondateur de la chimie thérapeutique française: feuillets d'album. Revue d´Histoire de la Pharmacie, 75e année. 1987;275:335-55.

5. Kingston DG. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. J Nat Prod. 2011;74(3):496-511.

6. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. J Nat Prod. 2012;75(3):311-35.

7. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as drugs and leads to drugs: the historical perspective. In: Buss AD, Butler MS, editors. Natural product chemistry for drug discovery. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2010. p. 3-27. RSC Biomolecular Series, n. 18.

8. Cragg GM, Grothaus PG, Newman DJ. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. Chem Rev. 2009;109(7):3012-43.

9. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. J Nat Prod. 2007;70(3):461-77.

10. Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. J Nat Prod. 2003;66(7):1022-37.

11. Raviña E. The evolution of drug discovery: from tradicional medicines to modern drugs. Weinheim: Wiley-VCH; 2011.

12. Fraga CAM, Barreiro EJ. Cardiotônicos: histórico e perspectivas de uma antiga e importante classe de agentes terapêuticos. Quím Nova. 1996;19(2):182-9.

13. Zhang H, Qian DZ, Tan YS, Lee K, Gao P, Ren YR, et al. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1alpha synthesis and block tumor growth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(50):19579-86.

14. Huh JR, Leung MW, Huang P, Ryan DA, Krout MR, Malapaka RR, et al. Digoxin and its derivatives suppress TH17 cell differentiation by antagonizing RORγt activity. Nature. 2011;472(7344):486-90.

15. Cotton S. Every molecule tells a story. Boca Raton: CRC; 2012. p. 153-73.

16. Zhu S, Zhang Q, Gudise C, Wei L, Smith E, Zeng Y. Synthesis and biological evaluation of febrifugine analogues as potential antimalarial agents. Bioorg Med Chem. 2009;17(13):4496-502.

17. Morton J. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. Curr Opin Pharmacol. 2005;5(1):79-86.

18. Kozikowski AP, Tückmantel W. Chemistry, pharmacology, and clinical efficacy of the chinese nootropic agent huperzine A. Acc Chem Res. 1999;32(8):641-50.

19. Viegas C Jr, Bolzani Vda S, Barreiro EJ, Fraga CA. New anti-Alzheimer drugs from biodiversity: the role of the natural acetylcholinesterase inhibitors. Mini Rev Med Chem. 2005;5(10):915-26.

20. John V, Latimer LH, Tung JS, Dappen MS. Alzheimer's disease: recent advances on the amyloid hypothesis. Annu Rep Med Chem. 1997;32:11-20.

21. John V, Lierberburg I, Thorsett ED. Alzheimer's disease: current therapeutic approaches. Annu Rep Med Chem. 1993;28:197-206.

22. Bolzani VS, Gunatilaka AAL, Kingston DGI. Bioactive and other piperidine alkaloids from Cassia leptophylla. Tetrahedron. 1995;51(21):5929-34.

23. Viegas Jr C, Rezende A, Silva DHS, Castro-Gambôa I, Bolzani VS, Barreiro EJ, et al. Aspectos químicos, biológicos e etnofarmacológicos do gênero Cassia. Quím Nova. 2006;29(6):1279-86.

24. Viegas C Jr, Bolzani VS, Pimentel LS, Castro NG, Cabral RF, Costa RS, et al. New selective acetylcholinesterase inhibitors designed from natural piperidine alkaloids. Bioorg Med Chem. 2005;13(13):4184-90.

25. Ueno S, Bracamontes J, Zorumski C, Weiss DS, Steinbach JH.

Bicuculline and gabazine are allosteric inhibitors of channel opening of the GABAA receptor. J Neurosci. 1997;17(2):625-34.

26. Johnston GA. Advantages of an antagonist: bicuculline and other GABA antagonists. Br J Pharmacol. 2013;169:328-36.

27. Oberlies NH, Kroll DJ. Camptothecin and taxol: historic achievements in natural products research. J Nat Prod. 2004;67(2):129-35.

28. Avendaño C, Menéndez JC. Medicinal chemistry of anticancer drugs. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 231, 237, 241, 251.

29. Cragg GM, Newman DJ. A tale of two tumor targets: topoisomerase I and tubulin. the wall and wani contribution to cancer chemotherapy. J Nat Prod. 2004;67(2):232-44.

30. Goodman J, Walsh V. The story of taxol: nature and politics in the pursuit of an anti-cancer drug. Cambridge: Cambridge University; 2001. p. 282.

31. Lednicer D, editor. Chronicles of drug discovery. Washington: American Chemical Society; 1993. v. 3, p. 101-24, 327-48.

32. Fang WS, Liang XT. Recent progress in structure activity relationship and mechanistic studies of Taxol analogues. Mini Rev Med Chem. 2005;5(1):1-12.

33. Thomas CJ, Rahier NJ, Hecht SM. Camptothecin: current perspectives. Bioorg Med Chem. 2004;12(7):1585-604.

34. Kingston DG. The Shape of things to come: strutuctura and synthetic studies of taxol and related compounds. Phytochemistry 2007;68(14):1844-54.

35. Dewick PM. Medicinal natural products: a biosynthetic approad. 3rd ed. Hoboken: Wiley; 2011. p. 187-310.

36. Wetzler M, Segal D. Omacetaxine as an anticancer therapeutic: what is old is new again. Curr Pharm Des. 2011;17(1):59-64.

37. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Homoharringtonine, omacetaxine mepesuccinate, and chronic myeloid leukemia circa 2009. Cancer. 2009;115(23):5382-93.

38. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase innibitors in cancer therapy. J Pharmacol Exp Ther. 2005;315:971-9.

39. Gu LF, Zhang WG, Wang FX, Cao XM, Chen YX, He AL, et al. Low dose of homoharringtonine and cytarabine combined with granulocyte colony-stimulating factor priming on the outcome of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. J Cancer Res Clin Oncol. 2011;137(6):997-1003.

40. Horowitz R, Ullyot GE, Horning EC, Horning MG, Koo J, Fish MS, et al. Colchicine. Nature of the G-ring. J Am Chem Soc. 1950;72(9):4330-2.

41. Kuo YC, Kuo PL, Hsu YL, Cho CY, Lin CC. Ellipticine induces apoptosis through p53-dependent pathway in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Life Sci. 2006;78(22):2550-7.

42. Mal D, Senapati BK, Pahari P. A new synthetic route to indoloquinones: formal synthesis of ellipticine. Synlett. 2005;6:994-6.

43. Ishikura M, Hino A, Katagiri N. An efficient total synthesis of ellipticine. Heterocycles. 2000;53(1):11-4.

44. Harada N, Ozaki K, Oda K, Nakanishi N, Ohashi M, Hashiyama T, et al. Synthesis and antitumor activity of 9-acyloxyellipticines. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1997;45(7):1156-62.

45. Srivastava V, Negi AS, Kumar JK, Gupta MM, Khanuja SP. Plant-based anticancer molecules: a chemical and biological profile of some important leads. Bioorg Med Chem. 2005;13(21):5892-908.

46. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. Eur J Cancer. 1998;34(10):1514-21.

47. Lima OG, Filho LGP. Rev Instit Antibióticos. 1959;2:19.

48. Hussair H, Krohn K, Ahmad VU.; Miana, G. A.; Green, I. R. (2007) Lapachol: an overview. Arkivoc(ii): 145-171

49. Pettit GR, Cragg GM, Herald DL, Schmidt JM, Lohavanijaya P. Isolation and structure of combretastatin. Can J Chem. 1982;60:1374-6.

50. Hsieh HP, Liou JP, Mahindroo N. Pharmaceutical design of antimitotic agents based on combretastatins. Curr Pharm Des. 2005;11(13):1655-77.

551. Shan Y, Zhang J, Liu Z, Wang M, Dong Y. Developments of combretastatin A-4 derivatives as anticancer agents. Curr Med Chem. 2011;18(4):523-38.

52. Chen J, Wang Z, Li CM, Lu Y, Vaddady PK, Meibohm B, et al. Discovery of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazoles targeting the colchicines binding site in tubulin as potential anticancer agents. J Med Chem. 2010;53(20):7414-27.

53. Tron GC, Pirali T, Sorba G, Pagliai F, Busacca S, Genazzani AA. Medicinal chemistry of combretastatin A4: present and future directions. J Med Chem. 2006;49(11):3033-44.

54. Nam NH. Combretastatin A-4 analogues as antimitotic antitumor agents. Curr Med Chem. 2003;10(17):1697-722.

55. Rasolofonjatovo E, Provot O, Hamze A, Rodrigo J, Bignon J, Wdzieczak-Bakala J, et al. Design, synthesis and anticancer properties of 5-arylbenzoxepins as conformationally restricted isocombretastatin A-4 analogs. Eur J Med Chem. 2013;62:28-39.

56. Amaval DN, Cavalcante BC, Bezerra DP, Ferreira PMP, Castro RP, Sabino JR, et al. Docking, synthesis and antiproliferative activity of N-acylhydrazone derivativer designed as combretastatin A4 analogues. PLoS One. 2014;9(3):e85380.

57. Laekeman GM, Mertens J, Totté J, Bult H, Vlietinck AJ, Herman AG. Isolation and pharmacological characterization of vernolepin. J Nat Prod. 1983;46(2):161-9.

58. Laekeman GM, De Clerck F, Herman AG, Totté J, Vlietinck A. Vernolepin and platelet-aggregation-further studies on the mechanism of action. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1982;260(2):284-6.

59. Sun L, Zhang S, Jiang Z, Huang X, Wang T, Huang X, et al. Triptolide inhibits COX-2 expression by regulating mRNA stability in TNF-α-treated A549 cells. Biochem Biophys Res Commun. 2011;416(1-2):99-105.

60. Aoyagi Y, Hitotsuyanagi Y, Hasuda T, Fukaya H, Takeya K, Aiyama R, et al. Semisynthesis of triptolide analogues: effect of γ-lactone and C-14 substituents on cytotoxic activities. Bioorg Med Chem Lett. 2011;21(10):3046-9.

61. Leuenroth SJ, Okuhara D, Shotwell JD, Markowitz GS, Yu Z, Somlo S, et al. Triptolide is a traditional chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(11):4389-94.

62. Chugh R, Sangwan V, Patil SP, Dudeja V, Dawra RK, Banerjee S, et al. A preclinical evaluation of minnelide as a therapeutic agent against pancreatic cancer. Sci Transl Med. 2012;4(156):156ra39.

63. Banerjee S, Thayanithy V, Sangwan V, Mackenzie TN, Saluja AK, Subramanian S. Minnelide reduces tumor burden in preclinical models of osteosarcoma. Cancer Lett. 2013;335(2):412-20.

64. Rousalova I, Banerjee S, Sangwan V, Evenson K, McCauley JA, et al. Minnelide: a novel therapeutic that promotes apoptosis in non-small cell lung carcinoma in vivo. PLoS One. 2013;8(10): e77411.

65. Dutcher JD. Curare alkaloids II. The purification of d-tubocurarine chloride and isolation of d-chondocurarine. J Am Chem Soc. 1952;74:2221-5.

66. Levine SD, Adams RE, Chen R, Cotter ML, Himsch AL, Kane VV, et al. Am Chem Soc. 1979;101:3404-5.

67. Kanojia RM, Chin E, Smith C, Chen R, Rowand D, Levine SD, et al. Synthesis and antifertility activity of zoapatanol analogs. J Med Chem.1985;28:796–803.

68. American Herbal Pharmacology Delegation. Herbal pharmacology in the People's Republic of China: a trip report of the American Herbal Pharmacology Delegation: submitted to the Committee on Scholarly Communication with the People's Republic of China. Washington: National Academy of Sciences; 1975.

69. Nakanishi K. A wandering natural products chemist. In: Hopf H. Profiles, pathways, and dreams: autobiographies of eminent chemists. Washington: American Chemical Society; 1991.

70. Hu L, Chen Z, Cheng X, Xie Y. Chemistry of ginkgolides: structure-activity relationship as PAF antagonists. Pure Appl Chem. 1999;71:1153-6.

71. Godfroid JJ, Braquet P. PAF-acether specific binding sites: 1. quantitative SAR of PAF-acether isosteres. Trends Pharmacol Sci. 1986;7:368-73.

72. Borstnik K, Paik I-H, Shapiro TA, Posner GH. Antimalarial chemotherapeutic peroxides: artemisinin, yingzhaosoua and related compounds. Int J Parasitol. 2002;32:1661-7.

73. Combs DW. Male contraception. Annu Rep Med Chem. 1997;32:191-200.

74. Clayden J, Moran WJ, Edwards PJ, LaPlante SR. The challenge of atropisomerism in drug discovery. Angew Chem Int Ed Engl. 2009;48(35):6398-401.

75. LaPlante SR, Edwards PJ, Fader LD, Jakalian A, Hucke O. Revealing atropisomer axial chirality in drug discovery. Chem Med Chem. 2011;6(3):505-13.

76. Wichmann K, Vaheri A, Luukkainen T. Inhibiting herpes simplex virus type-zin human epithelial cells by gossypol, a potent spermicidal and contraceptive agent. Am J Obstet Gynecol. 1982;142:593-4.

77. Baram NI, Biktimirov L, Ziyaev KL, Paizieva RZ, Ismailov AI. Antiviraland Interferon--inducing activities of gossypol and its analogues. Chem Nat Compd. 1995;31:299-305.

78. Verotta L, Appendino G, Jakupovic J, Bombardelli E. Hyperforin analogues from St. John's wort (Hypericum perforatum). J Nat Prod. 2000;63(3):412-5.

79. Paul AT, Gohil VM, Bhutani KK. Modulating TNF-alpha signaling with natural products. Drug Discov Today. 2006;11(15-16):725-32.

80. Kümmerle AE, Sperandio da Silva GM, Sant'Anna CMR, Barreiro EJ, Fraga CAM. A proposed molecular basis for the selective resveratrol inhibition of the PGHS-1 peroxidase activity. Bioorg Med Chem. 2005;13(21):5981-5.

81. Babu JR. Avermectins: biological and pesticidal actions. In: Curler HG, editor. Biologically active natural products: potential use in agriculture. Washington: American Chemical Society; 1988. p. 91-108.

82. Costa-Lotufo LV, Montenegro RC, Alves APNN, Madeira SVF, Pessoa C, Moraes MEA, et al. A contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. Revista Virtual de Química. 2010;2(1):47-58.

83. Li JWH, Vederas JC. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? Science. 2009;325(5937):161-5.

84. Ganesan A. The impact of natural products upon modern drug discovery. Curr Opin Chem Biol. 2008;12(3):306-17.

85. Butler MS. The role of natural product chemistry in drug discovery. J Nat Prod. 2004;67(12):2141-53.

86. Mukherjee AK, Basu S, Sarkar N, Ghosh AC. Advances in cancer therapy with plant based natural products. Curr Med Chem. 2001;8(12):1467-86.

87. Rocha AB, Lopes RM, Schwartsmann G. Natural products in anticancer therapy. Curr Opin Pharmacol. 2001;1:364-9.

88. Hecht SM. Bleomycin: new perspectives on the mechanism of action. J Nat Prod. 2000;63(1):158-68.

89. Gaudiano G, Koch TH. Redox chemistry of anthracycline antitumor drugs and use of captodative radials as tools for its elucidation and control. Chem Res Toxicol. 1991;4(1):2-16.

90. Ciesielska E, Studizian K, Wasowska M, Oszczapowicz I, Szmigiero L. Cytotoxicity, cellular uptake and DNA damage by daunorubicin and its new analogues with modified daunosamine moiety. Cell Biol Toxicol. 2005;21(3-4):139-47.

91. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(8):671-88.

92. Sutherlin DP, Bao L, Berry M, Castanedo G, Chuckowree I, Dotson J, et al. Discovery of a potent, selective, and orally available class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor (GDC-0980) for the treatment of cancer. J Med Chem. 2011;54(21):7579-87.

93. Baldessarini J. Drugs and treatment of psychiatric disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 431-59.

94. Nguyen VT, Lee JS, Qian ZJ, Li YX, Kim KN, Heo SJ, et al. Gliotoxin isolated from marine fungus Aspergillus sp. induces apoptosis of human cervical cancer and chondrosarcoma cells. Mar Drugs. 2014;12(1):69-87.

95. de Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, Hekster YA, van Roosmalen J. Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. Drugs. 1998;56(4):523-35.

96. Branchek T, Audia JE. Recent advances in migraine therapy. Annu Rep Med Chem. 1997;32:1-10.

97. Hofmann A. Notes and documents concerning the discovery of LSD. Agents Actions. 1970;1(3):148-50.

98. Gutzwiller J, Tamm C. On the structure of verrucarine A, verrucarine and roridine, 5. Helv Chim Acta. 1965;48:157-76.

99. Jang JH, Asami Y, Jang JP, Kim SO, Moon DO, Shin KS, et al. Fusarisetin A, an acinar morphogenesis inhibitor from a soil fungus, Fusarium sp. FN080326. J Am Chem Soc. 2011;133(18):6865-7.

100. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B. and ML-236C, new inhibitors of cholesterogenesis produced by Penicilium citrinum. J Antibiot (Tokyo). 1976;29(12):1346-8.

101. Brown AG. J Chem Soc Perkin Trans. 1976;1:1165.

102. Patchett AA. 2002 Alfred Burger Award Address in Medicinal Chemistry. Natural products and design: interrelated approaches in drug discovery. J Med Chem. 2002;45(26):5609-16.

103. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(7):517-26.

104. Eisenreich W, Kupfer E, Stohler P, Weber W, Bacher A. Biosynthetic origin of a branched chain analogue of the lipase inhibitor, lipstatin. J Med Chem. 2003;46(19):4209-12.

105. Carrière F, Renou C, Ransac S, Lopez V, De Caro J, Ferrato F, et al. Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;281(1):G16-28.

106. Hofle G, Bedorf N, Gerth K, Reichenbach H. Epothilone, deren Herstellungsverfahren sowie diese Verbindungen enthaltende Mittel. German patent DE4138042. 1993 Oct 14.

107. Hofle G, Bedorf N, Steinmetz H, Schomburg D, Gerth K, Reichenbach H. Epothilone A and B--novel 16-membered macrolides with cytotoxic activity: isolation,

crystal structure, and conformation in solution. Angew Chem Int Ed Engl. 1996;35(13-14):1567-9.

108. Gerth K, Bedorf N, Höfle G, Irschik H, Reichenbach H. Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. J Antibiot (Tokyo). 1996;49(6):560-3.

109. Conlin A, Fornier M, Hudis C, Kar S, Kirkpatrick P. Ixabepilone. Nat Rev Drug Disc. 2007;6:953–4.

110. Hunt JT. Discovery of ixabepilone. Mol Cancer Ther. 2009;8(2):275–81.

111. Arneric SP, Sullivan JP, Briggs CA, Donnelly-Roberts D, Anderson DJ, Raszkiewicz, et al. (S)-3-Methyl-5-(1-Methyl-2-Pyrrolidinyl)Isoxazole (ABT-418): A novel cholinergic ligand with cognition enhancing and anxiolytic activity. I. In vitro activity. J Pharmacol Exp Ther. 1994;270:310-8.

112. Newman DJ, Cragg GM. Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials. J Nat Prod. 2004;67(8):1216-38.

113. Fusetani N, editor. Drugs from the sea. Basel: Karger; 2000. p. 158.

114. Costa-Lotufo LV, Wilke DV, Jimenez PC, Epifanio RA. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: histórico e perspectivas. Quím Nova. 2009;32(3):703-16.

115. Jacobs RS, Faulkner DJ, inventors. Manoalide, an anti-inflammatory analgesic marine natural product. United States patent US4447445A. 1983.

116. Soriente A, De Rosa MM, Scettri A, Sodano G, Terencio, MC, Payá M, et al. Monoalide. Curr Med Chem. 1999;6:415-31.

117. Wheeler LA, Sachs G, De Vries G, Goodrum D, Woldemussie E, Muallem S. Manoalide, a natural sesterterpenoid that inhibits calcium channels. J Biol Chem. 1987;262(14):6531-8.

118. Hareau-Vittini G, Kocienski P, Reid G. A synthesis of (3R*,4R*)-Luffariolide E via 1,2-metallate rearrangement. Synthesis. 1995;1995(8):1007-13.

119. De Marino S, Iorizzi M, Zollo F, Debitus C, Menou JL, Ospina LF, et al. New pyridinium alkaloids from a marine sponge of the genus Spongia with a human phospholipase A(2) inhibitor profile. J Nat Prod. 2000;63(3):322-6.

120. Chan GW, Mong S, Hemling ME, Freyer AJ, Offen PH, DeBrosse CW, et al. New leukotriene B_4 receptor antagonist: leucetamine A and related imidazole alkaloids from marine sponge Leucetta microraphis. J Nat Prod. 1993;56(1):116-21.

121. Mann J, Davidson RS, Hobbs JB, Banthorpe DV, Harborne JB. Natural products: their chemistry and biological significance. New York: Wiley; 1994.

122. Kemp JP. Guidelines update: where do the new therapies fit in the management of asthma? NHLBI and WHO Global Initiative for Asthma. Drugs. 2000;59 Suppl 1:23-28; discussion 43-5.

123. García-Marcos L, Schuster A. New perspectives for asthma treatment: anti-leukotriene drugs. Pediatr Allergy Immunol. 1999;10(2):77-88.

124. Yang L, Andersen RJ. Absolute configuration of the antiinflammatory [correction of antiinflamatory] sponge natural product contignasterol. J Nat Prod. 2002;65(12):1924-6.

125. Izzo I, Avallone E, Della Monica C, Casapullo A, Amigo M, De Riccardis F. Synthesis of potentially anti-inflammatory IPL576,092-contignasterol and IPL576,092--manoalide hybrids. Tetrahedron. 2004;60(26):5587-93.

126. McDonald FJ, Campbell DC, Vanderah DJ, Schmitz FJ, Washecheck DM, Burks JE. Marine natural products: dactylyne, an acetylenic dibromochloro ether from the sea hare Aplysia dactylomela. J Org Chem.1975;40(5):665–6.

127. Pham NB, Butler MS, Healy PC, Quinn RJ. Anthoptilides A-E, new briarane diterpenes from the australian Sea Pen Anthoptilium cf. Kukenthali. J Nat Prod. 2000;63(3):318-21.

128. Somerville MJ, Hooper JN, Garson MJ. Mooloolabenes A-E, norsesterterpenes from the australian sponge Hyattella intestinalis. J Nat Prod. 2006;69(11):1587-90.

129. Sato S, Kuramoto M, Ono N. Ircinamine B, bioactive alkaloid from marine sponge Dactylia sp. Tetrahedron Letters. 2006;47(45):7871-3.

130. Kuramoto M, Fujita T, Ono N. Ircinamine, a novel cytotoxic alkaloid from Ircinia sp. Chemistry Letters. 2002;4:464-5.

131. Crabbe P, editor. Prostaglandin research. New York: Academic; 1977.

132. Collins PW. Misoprostol. In: Lednicer D, editor. Chronicles of drug discovery. Washigton: American Chemistry Society;1993. p. 101-24. v. 3.

133. el-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogs, misoprostol and gemeprost. Lancet. 1994;343(8907):1207-9. Errata em: Lancet. 1994;343(8913):1650.

134. Kollar P, Rajchard J, Balounova Z, Pazourek J. Marine natural products: Bryostatins in preclinical and clinical studies. Pharm Biol. 2014;52(2):237-42.

135. D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. Mol Cancer Ther. 2010;9(8):2157-63.

136. Oku N, Matsunaga S, van Soest RW, Fusetani N. Renieramycin J, a highly cytotoxic tetrahydroisoquinoline alkaloid, from a marine sponge Neopetrosia sp. J Nat Prod. 2003;66(8):1136-9.

137. Martinez EJ, Corey EJ. A new more efficient and effective process for the synthesis of a key pentacyclic intermediate for production of ecteinascidin and phthalascidin antitumor agents. Org Lett. 2000;2(7):993-6.

138. Endo A, Yanagisawa A, Abe M, Tohma S, Kan T, Fukuyama T. Total synthesis of ecteinascidin 743. J Am Chem Soc. 2002;124(23):6552-4.

139. Cuevas C, Pérez M, Martín MJ, Chicharro JL, Fernández-Rivas C, Flores M, et al. Synthesis of ecteinascidin ET-743 and phthalascidin Pt-650 from cyanosafracin B. Org Lett. 2000;2(16):2545-8.

140. Martinez EJ, Owa T, Schreiber SL, Corey EJ. Phthalascidin, a synthetic antitumor agent with potency and mode of action comparable to ecteinascidin 743. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(7):3496-501.

141. Amagata T, Morinaka BI, Amagata A, Tenney K, Valeriote FA, Lobkovsky E, et al. A chemical study of cyclic depsipeptides produced by a sponge-derived fungus. J Nat Prod. 2006;69(11):1560-5.

142. Gracia C, Isidro-Llobet A, Cruz LJ, Acosta GA, Alvarez M, Cuevas C, et al. Convergent approaches for the synthesis of the antitumoral peptide, Kahalalide F. Study of orthogonal protecting groups. J Org Chem. 2006;71(19):7196-204.

143. Rademaker-Lakhai JM, Horenblas S, Meinhardt W, Stokvis E, de Reijke TM, Jimeno JM, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of Kahalalide F in patients with advanced androgen refractory prostate cancer. Clin Cancer Res. 2005;11(5):1854-62.

144. Ramos V, Vasconcelos V. Palytoxin and analogs: biological and ecological effects. Mar Drugs. 2010;8(7):2021–37.

145. Uenishi J, Beau JM, Armstrong RW, Kishi Y. Dramatic rate enhancement of Suzuki diene synthesis. Its apllication to palytoxin synthesis. J Am Chem Soc. 1987;109(15):4756-8.

146. Williams JA, Day M, Heavner JE. Ziconotide: an update and review. Expert Opin Pharmacother. 2008;9:1575-83.

147. Borchardt JK. Combinatorial biosynthesis: panning for pharmaceutical gold. Modern Drug Discovery. 1999;2(4):22-9.

148. Suh YG, Kim YH, Park MH, Choi YH, Lee HK, Moon JY, et al. Pimarane cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor and its structure-activity relationship. Bioorg Med Chem Lett. 2001;11(4):559-62.

149. Takahashi N, Kawada T, Goto T, Kim CS, Taimatsu A, Egawa K, et al. Abietic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) in RAW264.7 macrophages and 3T3-L1 adipocytes to regulate gene expression involved in inflammation and lipid metabolism. FEBS Lett. 2003;550(1-3):190-4.

150. Schuster D, Wolber G. Identification of bioactive natural products by pharmacophore-based virtual screening. Curr Pharm Des. 2010;16(15):1666-81.

151. Whittle M, Willett P, Klaffke W, van Noort P. Evaluation of similarity measures for searching the dictionary of natural products database. J Chem Inf Comput Sci. 2003;43(2):449-57.

152. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computacional approaches to estimate solubility and permeability in drug Discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev. 1997;23(1-3):3-25.

153. Kubinyi H. Drug research: myths, hype and reality. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(8):665-8.

154. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? Nat Rev Drug Discov. 2006;5(12):993-6.

155. Chain E. The early years of the penicillin discovery. Trends Pharmacol Sci. 1979;1:6-11.

156. Maurois A. La vie de Sir Alexander Fleming. Paris: Hachette; 1959.

157. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al. Penicilin as chemotherapeutic agent. Lancet. 1940;236(6104):226-8.

158. Polubiec A, Weuta H, Stepka K, Ktos K, Strazynska R, Jórasz J. Bacterial infections of the lower urinary-tract treated with ciprofloxacin or cephalexin: a comparative--study. Infection. 1988;16 Suppl 1:S62-4.

159. Blumberg PM, Strominger JL. Interaction of penicillin with bacterial cell: penicillin--binding proteins and penicillin-sensitive enzymes. Bacteriol Rev. 1974;38(3):291-335.

160. Vargas MD. Dorothy Crowfoot Hodgkin: uma vida dedicada à ciência. Revista Virtual de Química. 2012;4(1):85-100.

161. Mitscher LA. Antibiotics and antimicrobial agents. In: Foye WO, Lemke TL, Williams DA, editors. Principles of medicinal chemistry. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 759-802.

162. Sternbach LH. The benzodiazepine story. J Med Chem. 1979;22(1):1-7.

163. Fryer RI. Ligand interactions at the benzodiazepine receptor. In: Hansch C. Comprehensive medicinal chemistry: the rational design, mechanistic study & therapeutic applications of chemical compounds. New York: Pergamon; 1990. p. 539-66.

164. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3(4):495-500.

165. Raviña E. The Evolution of Drug Discovery. Weinheim: Wiley; 2011. p.70-3.

166. Teutsch G, Deraedt R, Philibert D. Mifepristone. In: Lednicer D, editor. Chronicles of drug discovery. Washington: American Chemical Society; 1993. v. 3, p. 1-43.

167. Couzinet B, Le Strat N, Ulmann A, Baulieu EE, Schaison G. Termination of early pregnancy by the progesterone antagonist RU 486 (Mifepristone). N Engl J Med. 1986;315(25):1565-70.

168. Brosnan CF, Goldmuntz EA, Cammer W, Factor SM, Bloom BR, Norton WT. Prazosin, an alpha-1-adrenergic receptor antagonist, suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985;82(17):5915-9.

169. Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. Drugs. 1995;49(2):295-320. Errata em: Drugs 1995;49(4):554. Drugs 1995;50(3):559.

170. Young RA, Brogden RN. Doxazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension. Drugs. 1988;35(5):525-41.

171. Burges RA, Dodd MG. Amlodipine. Cardiovascular Drug Reviews. 1990;8(1):25-44.

172. Martín-Ventura JL, Tuñon J, Duran MC, Blanco-Colio LM, Vivanco F, Egido J. Vascular protection of dual therapy (atorvastatin-amlodipine) in hypertensive patients. J Am Soc Nephrol. 2006;17(12 Suppl 3):S189-93.

173. Kreutz R. Therapy of hypertension. Clin Res Cardiol. 2006;95 Suppl 6:VI34-40.

174. Merkel L. Zaprinast: A cGMP-selective phosphodiesterase inhibitor. Cardiovascular Drug Reviews. 1993;11(4):501-15.

175. Terrett NK, Bell AS, Brown D, Ellis P. Sidenafil (ViagraTM), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. Bioorg Med Chem Lett. 1996;6:1819-24.

176. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(8):689-702.

177. Campbel SF. Science, art and drug discovery: a personal perspective. Clin Sci (Lond). 2000;99(4):255-60.

178. Rosi D, Peruzzotti G, Dennis EW, Berberian DA, Freele H, Archer S. A new active metabolite of Miracil D. Nature. 1965;208:1005-6.

179. Ferreira EI, Korolkovas A. Pró-fármacos e latenciação. Quím Nova. 1980;3(3):113-27.

180. Chung MC, Ferreira EI. The latentiation process in drug design. Quím Nova. 1999;22(1):75-84.

181. Richards HC. Oxamniquine. In: Lednicer D, editor. Chronicles of drug discovery. New York: Wiley; 1982. v. 1, p. 257-80.

182. Imming P, Sinning C, Meyer A. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(10):821-34.

183. Murcko MA, Caron PR, Charifson PS. Structure-based drug design. Annu Rep Med Chem. 1999;34:297-306.

184. Mullin R. Beyond the patent cliff. Chem Eng News. 2012;90(50):15-20.

185. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet. 2010;375(9717):807-15.

186. Han C, Smolen JS, Kavanaugh A, van der Heijde D, Braun J, Westhovens R, et al. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2007;9(5):R103.

187. Saltz L, Easley C, Kirkpatrick P. Panitumumab. Nat Rev Drug Discov. 2006;5:987-8.

LEITURA SUPLEMENTAR

Alberts AW. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. Am J Cardiol. 1988;62(15):10J-15J.

Barreiro EJ, Bolzani VS. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. Quím Nova. 2009;32(3):679-88.

Barreiro EJ, Fraga CAM, Lima LM. Natural products as lead compounds in medicinal chemistry, In: Cechinel-Filho V, editor. Plant bioactives and drug discovery: principles, practice and perspectives. Hoboken: John Wiley & Sons; 2012. p. 81-126.

Bianco ID, Kelley MJ, Crowl RM, Dennis EA. Identification of two specific lysines responsible for the inhibition of phospholipase A2 by manoalide. Biochim Biophys Acta. 1995;1250(2):197-203.

Daly JW. Ernest Guenther award in chemistry of natural products. Amphibian skin: a remarkable source of biologically active arthropod alkaloids. J Med Chem. 2003;46(4):445-52.

Daly JW. Thirty years of discovering arthropod alkaloids in amphibian skin. J Nat Prod. 1998;61(1):162-72.

Deng J, Zhu B, Lu Z, Yu H, Li A. Total synthesis of (-)-fusarisetin A and reassignment of the absolute configuration of its natural counterpart. J Am Chem Soc. 2012;134(2):920-3.

Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2005;4(3):206-20.

Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. Drugs. 1999;57(6):967-89.

Liang XT, Cordell GA. The convention on biological diversity and its impact on natural product research. In: Buss AD, Butler MS, editors. Natural product chemistry for drug discovery. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2010. p. 81-139.

Liang XT, Fang WS, editors. Medicinal chemistry of bioactive natural products. Hoboken: Wiley-Interscience; 2006.

Liang XT, Yu DQ, Wu WL, Deng HC. The structure of yingzhaosu A. Acta Chimica Sinica. 1979;37(3):215-30.

Maw GN. Pharmacological therapy for the treatment of erectile disfunction. Annu Rep Med Chem. 1999;34:71-80.

Rizzini CT, Mors WB. Botânica econômica brasileira. São Paulo: Editora Pedagógica Universitária; 1976. P. 125.

Rosi D, Peruzzotti G, Dennis EW, Berberian DA, Freele H, Archer S. A new active metabolite of 'Miracil D'. Nature. 1965;208:1005-6.

Sneader W. Drug discovery: the evolution of modern medicine. Chichester: Wiley; 1985. p. 177.

Viegas Jr C, Bolzani VS, Barreiro EJ. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. Quím Nova. 2006;29(2):326-37.

Zewail-Foote M, Hurley LH. Ecteinascidin 743: a minor groove alkylator that bends DNA toward the major groove. J Med Chem. 1999;42(14):2493-7.

Zhang L, Lin WJ, Li S, Aoki KR. Complete DNA sequences of the botulinum neurotoxin complex of Clostridium botolinum type A-Hall (Allergan) strain. Gene. 2003;315:21-32.

Zhang Q, Zhou H, Zhai S, Yan B. Natural product-inspired synthesis of thiazolidine and thiazolidinone compounds and their anticancer activities. Curr Pharm Des. 2010;16(16):1826-42.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

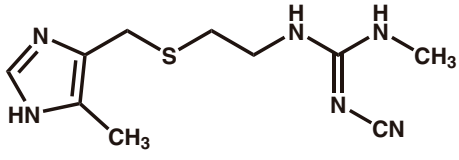
4

PLANEJAMENTO RACIONAL BASEADO NO MECANISMO DE AÇÃO: FÁRMACOS INTELIGENTES

O reconhecimento da participação de biomacromoléculas como receptores ou alvos biológicos para a atuação dos fármacos deveu-se, como visto anteriormente, à busca de explicação para como as micromoléculas endógenas promoviam as respostas biológicas, isto é, celulares. Um modelo pioneiro foi proposto por Emil Hermann Fischer[1], em 1890, e ficou famoso como o modelo **chave-fechadura**, com base na complementaridade topográfica existente entre a fechadura e sua chave. Esse modelo, já centenário e de extremo valor histórico, não contempla o atual estágio de conhecimento sobre as interações envolvidas no **reconhecimento molecular** da **chave pela fechadura**, especialmente quanto à flexibilidade e à plasticidade do complexo fármaco-biorreceptor. Entretanto, a química medicinal, que visa a compreensão das bases moleculares da ação dos fármacos em sua amplitude, muito deve a esse modelo pioneiro, de imenso valor histórico e didático e que também contribuiu para que Fischer fosse agraciado com o Prêmio Nobel de Química, em 1902.

O PARADIGMA DO COMPOSTO-PROTÓTIPO

Atualmente, diversas estratégias e táticas modernas estão disponíveis para o desenho molecular de novos fármacos. Entre aquelas de maior sucesso, encontra-se a **abordagem fisiológica**,[2] como a denominam autores europeus, particularmente o Professor C. Robin Ganellin, um dos descobridores da cimetidina (4.1), fármaco inovador à sua época como o primeiro antagonista seletivo de receptores histaminérgicos, subtipo 2, para indicação no tratamento e prevenção da úlcera péptica.[2] A abordagem fisiológica tem como base o mecanismo de ação farmacológico pretendido, o que fundamentalmente depende da eleição do alvo terapêutico. Essa abordagem de desenho ou planejamento da arquitetura molecular de novas moléculas candidatas a novos fármacos, com base no mecanismo de ação, fundamenta-se no prévio conhecimento do processo fisiopatológico envolvido e na escolha correta do melhor alvo terapêutico. Esse alvo, representado por uma biomacromolécula – enzima ou receptor, propriamente dito –, pode ter sua estrutura molecular bem conhecida ou não. No primeiro caso, o conhecimento da topografia molecular tridimensional (3D) do biorreceptor, particularmente do sítio de interação, principal responsável pelo reconhecimento molecular, permite o desenho de inibidores/ativadores enzimáticos ou antagonistas/agonistas de recep-



cimetidina
(4.1)

tores, por processos de complementaridade molecular planejada, que podem, por sua vez, discriminar entre interações reversíveis ou ligações covalentes. Nesse complexo processo, se identifica um novo bioligante, com propriedades estruturais adequadas ao reconhecimento molecular pelo biorreceptor, definindo suas características farmacodinâmicas. Entretanto, *hèlas*, nem sempre o bioligante identificado em bioensaios *in vitro* possui perfil de biodisponibilidade adequado, sendo, não raramente, necessário que se introduzam modificações moleculares subsequentes – também denominado *hit* quando oriundo do emprego de técnicas de avaliação cega maciça* – capazes de ajustar suas propriedades farmacocinéticas (PK) sem comprometer suas características farmacodinâmicas (PD) essenciais à promoção da resposta terapêutica desejada e, portanto, ao seu futuro emprego terapêutico como fármaco. Esse ajuste de propriedades farmacocinéticas, por **modificação molecular** posterior, exige a prévia hierarquização das distintas **contribuições farmacofóricas** das diferentes subunidades estruturais da molécula do bioligante descoberto definindo o(s) **grupamento(s) farmacofórico(s)** (GF) e **auxofóricos** (GA), de maneira a preservá-los, assegurando-se, assim, seu reconhecimento molecular pelo biorreceptor e, portanto, a eficácia terapêutica.

* No Capítulo 11, são apresentadas estas técnicas maciças e robotizadas (*high throughput screening*; HTS) de busca de novos ligantes em coleções de numerosas substâncias (quimiotecas).

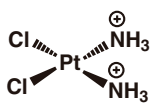
Em contraste, a estrutura do biorreceptor eleito como alvo terapêutico pode não ser conhecida tridimensionalmente (3D), e, nesse caso, o desenho molecular do inibidor/ativador enzimático ou do antagonista/agonista de receptor desejado pode se iniciar a partir da estrutura da micromolécula endógena envolvida na fisiopatologia do processo em estudo, ou seja, o substrato enzimático ou o agonista natural do receptor eleito como alvo terapêutico. Dessa forma, objetiva-se a identificação de um novo **análogo-ativo**.

Em função do mecanismo de ação antecipado e pretendido para o novo fármaco, por exemplo, inibição enzimática, reversível ou não, antagonismo do receptor, competitivo ou não, elege-se e se desenha um padrão estrutural inicial, variando-se o grau de similaridade molecular em relação à estrutura do substrato natural, de tal forma que se identifique o **análogo-ativo**. Uma vez comprovada a atividade farmacológica desejada para este **análogo-ativo**, identificado por meio de protocolos farmacológicos *in vivo*, tem-se o novo **composto-protótipo**, candidato ao novo fármaco pretendido. Dessa forma, poderia-se definir um composto-protótipo como o primeiro composto de uma série congênere que apresenta efeitos farmacológicos desejados em modelos animais.

Este novo composto-protótipo descoberto pode ter sua eficácia otimizada por modificações moleculares subsequentes, introduzidas de forma planejada e capazes de preservar as propriedades farmacodinâmicas identificadas nos bioensaios *in vivo*. Para tanto, diferentes táticas são possíveis, especialmente a avaliação de *série congênere* que consiste em uma família de compostos estruturalmente semelhantes ao protótipo, permitindo, inclusive, a validação do(s) grupo(s) farmacofórico(s) (GFs). Na Figura 4.1, está ilustrada, esquematicamente, a tática para a construção de uma série congênere a partir de análogo ativo hidroxilado. Ademais, para a obtenção da série congênere, podem-se aplicar os conceitos de bioisosterismo, hibridação ou simplificação molecular do análogo-ativo, entre outros.**

** Estes temas serão estudados nos Capítulos 6, 7 e 8, respectivamente.

Considerando-se que a grande maioria dos fármacos são de origem orgânica, com poucos exemplos de moléculas organometálicas empregadas (p. ex., cisplatina, 4.2) e também a diversidade dos grupos funcionais orgânicos, alguns autores têm determinado a frequência com que alguns destes grupos funcionais (GFs) ocorrem na estrutura química dos fármacos. Esses estudos indicam aqueles possíveis GFs com propriedades farmacocinéticas adequadas em termos de solubilidade, coeficiente de partição e outras que conferem adequado padrão de biodisponibilidade reduzindo o risco de insucesso na busca de compostos-protótipos de novos fármacos.



cisplatina
(4.2)

Entre os GFs mais frequentes nas moléculas dos fármacos, os anéis aromáticos ocupam destacada liderança. Ocorrem em mais do que 50% das estruturas de interesse terapêutico e não raramente aparecem multiplicados, seja como núcleo benzênico ou algum outro heterociclo, geralmente de cinco ou de seis membros. Observando-se a Figura 4.2, com sete fármacos considerados relevantes inovações terapêuticas quando de seus lançamentos, nota-se a presença de cerca de 10 GFs, sendo que todos possuem uma subunidade cíclica. São raros os fármacos que não apresentam unidades aromáticas em suas estruturas, sendo ilustrados na Figura 4.2 pelo captopril (4.3) e pela sinvastatina (4.4). Todos os demais apresentam anéis aromáticos em suas estruturas químicas, sendo o indinavir (4.5) e o imatinibe (4.6) respectivamente indicados para o tratamento

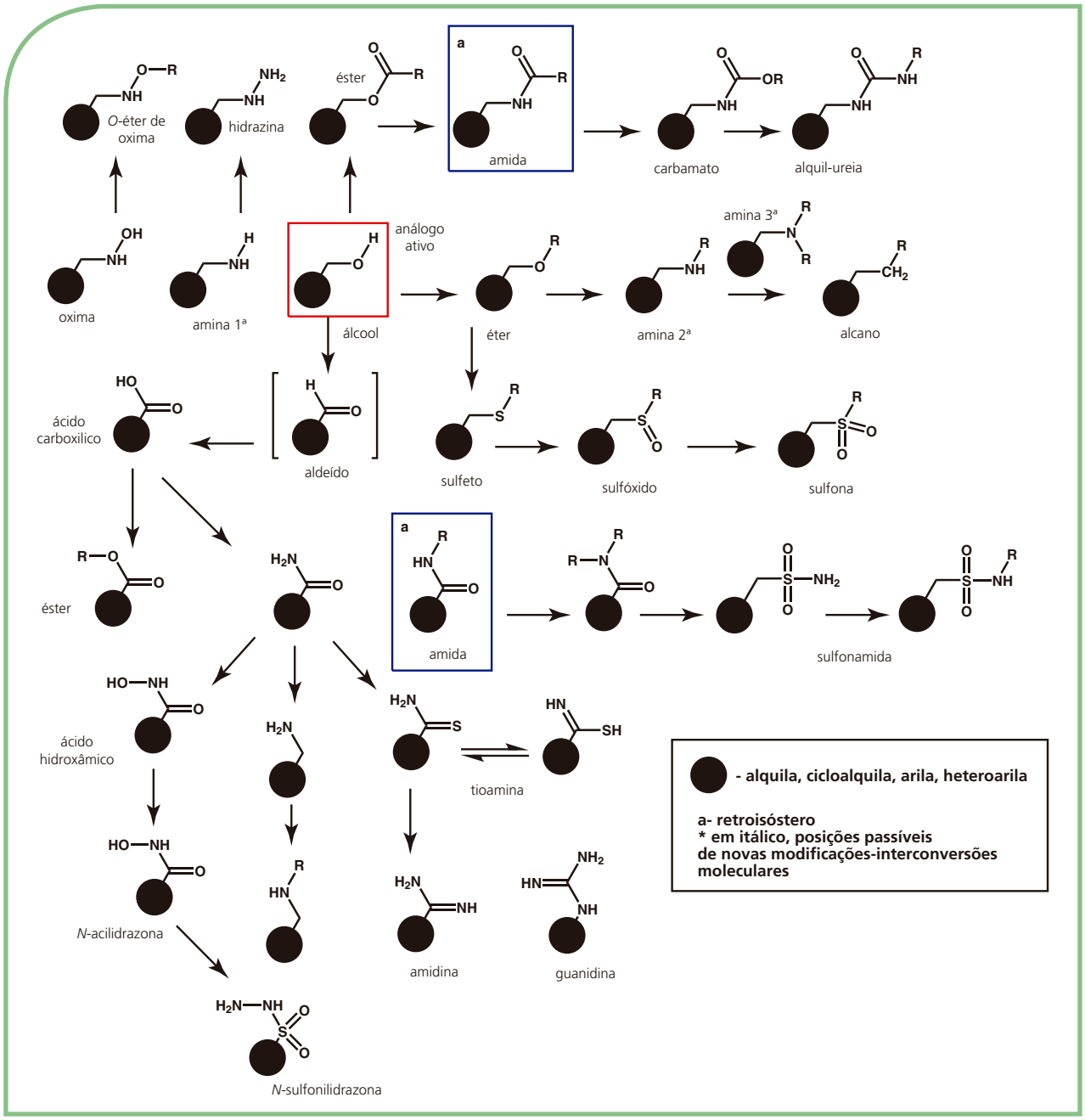


FIGURA **4.1** ▶ CONSTRUÇÃO DE UMA SÉRIE CONGÊNERE A PARTIR DE UM ANÁLOGO ATIVO HIDROXILADO.

de infecções com o vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e de alguns tipos de câncer, os que possuem o maior número de ciclos (5) em suas estruturas, sendo o último o recordista em anéis aromáticos (4) da série.

É ilustrativo observar que esses sete fármacos inovadores descritos na Figura 4.2 possuem 12 anéis aromáticos, logo, presentes em 72% das estruturas ilustradas, com seis padrões distintos distribuídos entre fenila, naftila, piridina, pirimidina, pirazola, imidazola, que são aqueles predominantes nas moléculas dos fármacos.

Em termos de grupos funcionais, identificam-se alguns mais clássicos, como alcoóis secundários (propranolol, indinavir e sinvastatina), tiol (captopril), aminas secundária (propranolol), benzílica (imatinibe) e terciária cíclica (indinavir e imatinibe), ácido carboxílico

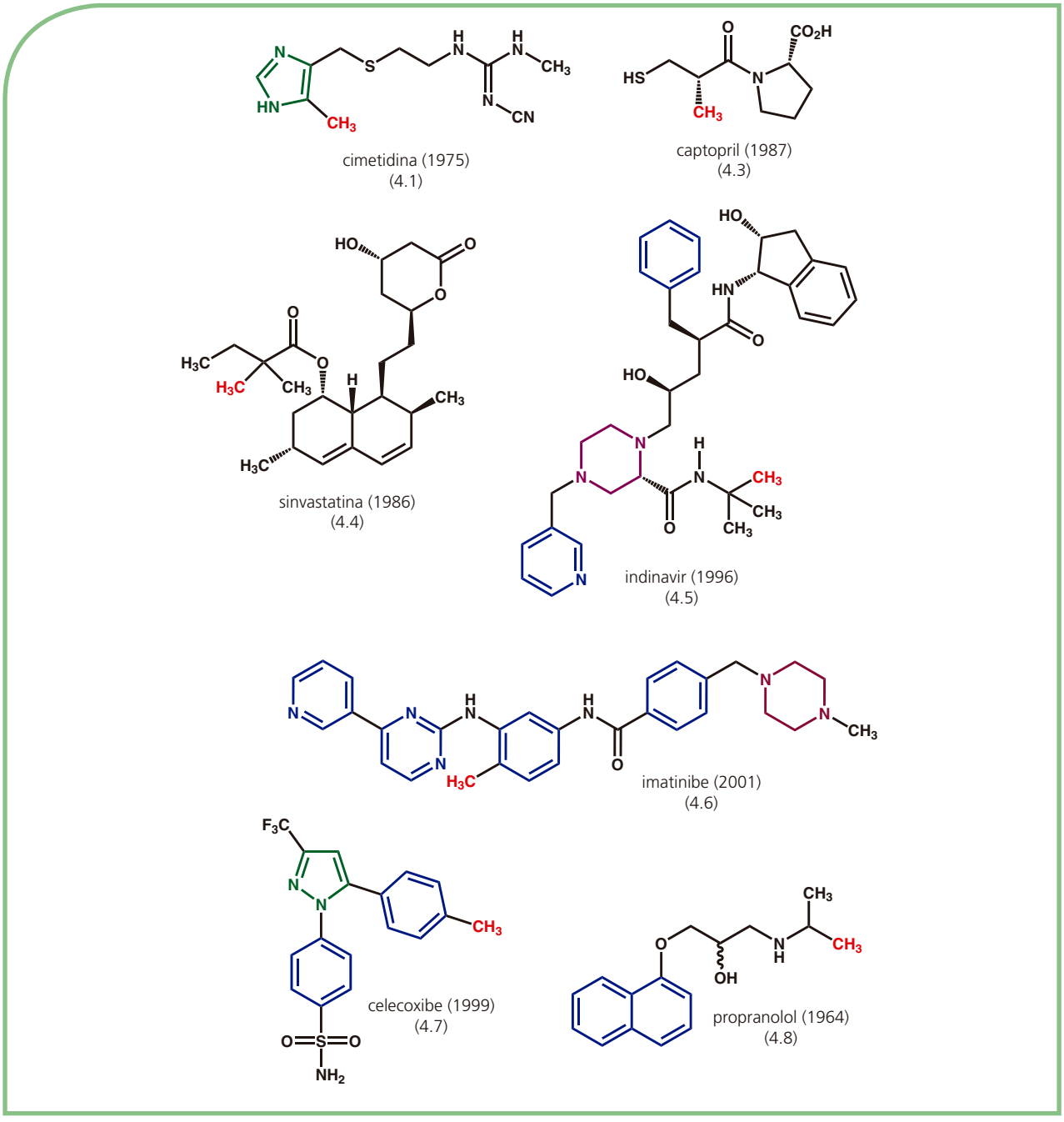


FIGURA 4.2 ▶ ESTRUTURAS DE SETE FÁRMACOS INOVADORES (ANO DE SEUS LANÇAMENTOS): CIMETIDINA (1975, 4.1), CAPTOPRIL (1987, 4.3), SINVASTATINA (1986, 4.4), INDINAVIR (1996, 4.5), IMATINIBE (2001, 4.6), CELECOXIBE (1999, 4.7) E PROPRANOLOL (1964, 4.8).

(captopril), éter (propranolol), tioéter (cimetidina), amidas (indinavir, imatinibe, captopril), ésteres (sinvastatina), lactona (éster cíclico; sinvastatina), sulfonamida (celecoxibe), e menos comuns, como a subunidade cianoguanidina presente na cadeia lateral do cimetidina (4.1) e um grupamento trifluormetila no celecoxibe (4.7). Vale mencionar que alguns grupos funcionais são bastante raros nas estruturas químicas dos fármacos, como a função aldeído, provavelmente por ser facilmente oxidada. A curiosidade a registrar pelas estruturas que ilustram a Figura 4.2 é a ausência de funções cetônicas, mais estáveis quimicamente do que grupos hidroxilas, e de haletos de alquila (exceto para o grupo -CF_3

do celecoxibe) ou de arila, padrões muito comuns em moléculas de fármacos. Finalmente, todos os fármacos descritos na Figura 4.2 possuem um grupo metila em suas estruturas.

O DESENHO MOLECULAR DO COMPOSTO-PROTÓTIPO

A Figura 4.3 ilustra esquematicamente o processo de descoberta/invenção de um novo composto-protótipo pela abordagem fisiológica.[2]

O desenho estrutural de novos compostos-protótipos, e mesmo de bioligantes, deve, obrigatoriamente, considerar as potenciais contribuições toxicofóricas de todas suas subunidades estruturais, excluindo-se, em particular, os grupamentos toxicofóricos ao nível do sistema microssomal hepático, em que predominam reações de oxidação que são essenciais à bioformação de diversas substâncias endógenas, como os hormônios

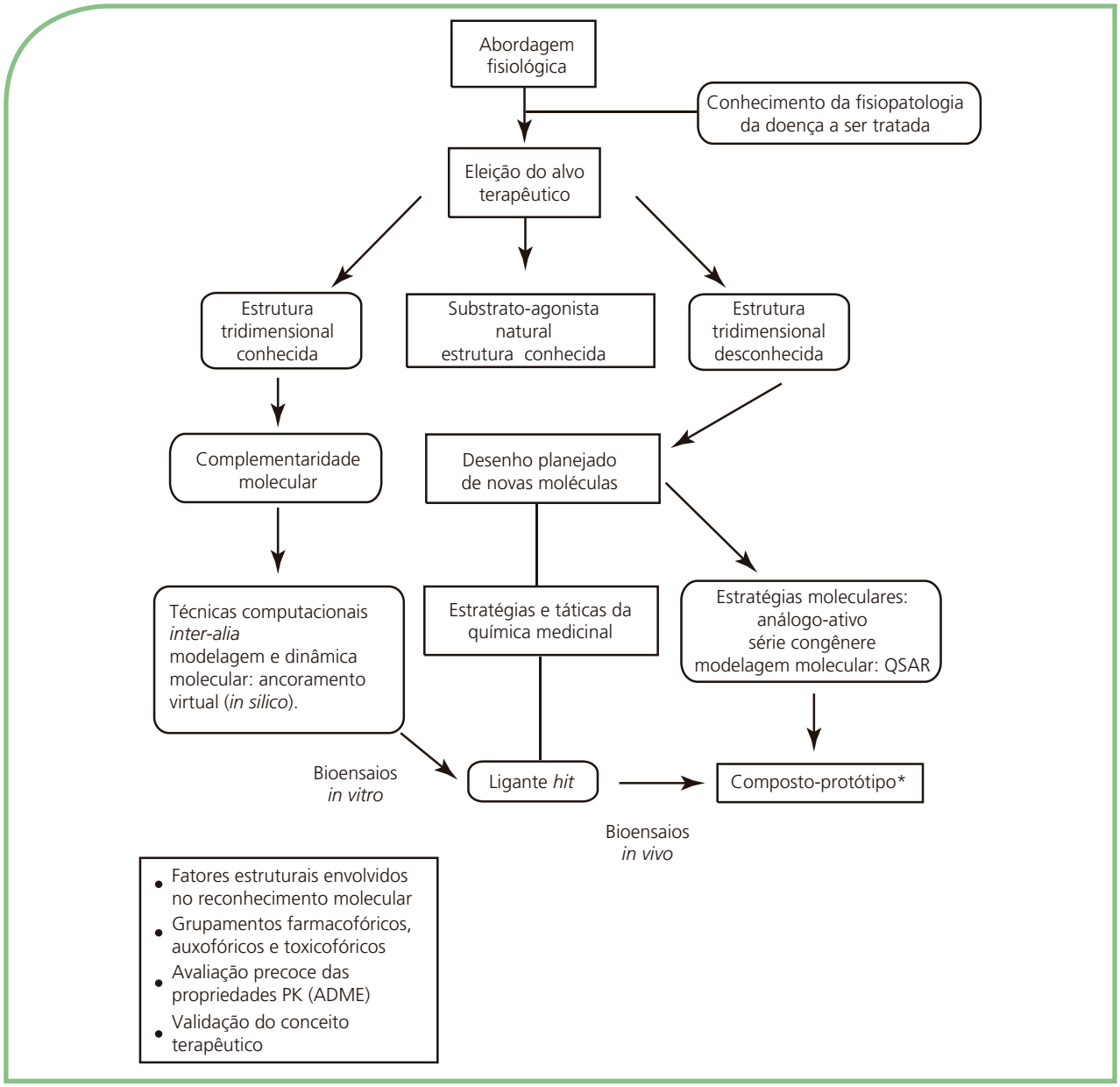


FIGURA 4.3 ▶ O PROCESSO DE DESCOBERTA/INVENÇÃO DE NOVO COMPOSTO-PROTÓTIPO PELA ABORDAGEM FISIOLÓGICA.
Fonte: Adaptada de Ganellin.[2]

esteroidais, que regulam funções fisiológicas vitais. Essa precaução, se adotada, reduz significativamente os riscos de insucesso por abandono de compostos-protótipos promissores, provocados por eventuais perfis de toxidez identificados, posteriormente, nesses compostos. Essa é uma das principais limitações do processo de descoberta/invenção de novos fármacos, além dos fatores farmacocinéticos.

A invenção de moléculas de novo composto-protótipo (Figura 4.4), deve ter características estruturais adequadas, tais como coeficiente de partição lipídeo-água, necessário para favorecer o transporte passivo através das biomembranas; pKa favorável à sua absorção por via oral, aquela mais confortável para uso do futuro fármaco; estabilidade química e metabólica, favoráveis ao uso desta via de administração em posologia adequada e, portanto, com coeficiente de distribuição na biofase favorável; identificação dos fatores estruturais relacionados ao reconhecimento molecular, como GF, GA, e conformação bioativa se for o caso, dita também **conformação farmacofórica**, assim como a relação entre sua estrutura química e a atividade, em termos de potência. Métodos para a identificação dos **grupamentos farmacofóricos** (GF) e **auxofóricos** (GA) em um determinado composto-protótipo estão disponíveis e exigem a preparação de derivados modificados pontualmente, de forma a verificar, experimentalmente, a variação observada na resposta biológica.

Após sua descoberta e otimização de suas propriedades, o **composto-protótipo** terá seu perfil de toxicidade investigado, segundo as recomendações dos órgãos regulatórios, e, após sua definição, poderá ser considerado uma nova entidade química, tornando-se, então, um candidato a novo fármaco. As etapas seguintes do processo de descoberta de um novo fármaco compreendem competências outras da química medicinal, por dependerem de métodos sintéticos em escala, de análise e controle de pureza, formulação galênica, controle de variáveis como polimorfismo cristalino, definição de adjuvantes farmacotécnicos, entre outros.

Quando a estrutura do biorreceptor eleito é conhecida tridimensionalmente, este processo envolve a identificação de um bioligante eficiente, cuja arquitetura molecular é planejada com base na estrutura do biorreceptor, geralmente empregando-se estratégias de complementaridade molecular com auxílio ou não de técnicas computacionais, conforme ilustrado na Figura 4.3.

O Químico Medicinal terá sua contribuição também na etapa de construção de futuro dossiê de pedido de propriedade intelectual.

O CONCEITO DE PONTOS E GRUPAMENTOS FARMACOFÓRICOS E AUXOFÓRICOS

O conceito de **grupamentos farmacofóricos e auxofóricos** pode ser ilustrado com o breve exemplo envolvendo o derivado aminopiperidínico (4.9), que possui importantes propriedades antagonistas seletivas para o receptor dopaminérgico, subtipo 2 (D_2). Esse composto resultou da otimização do composto-protótipo etilenodiamina (4.10), conforme ilustrado na Figura 4.5.

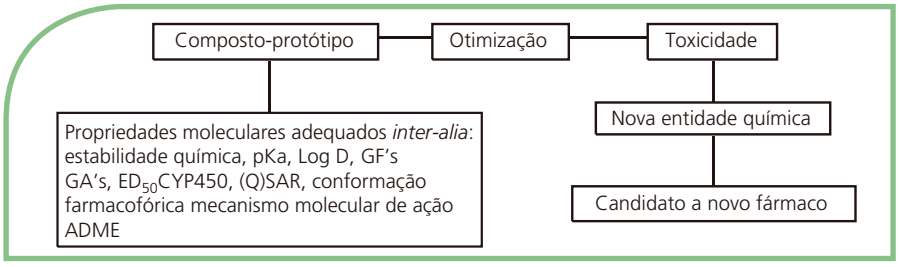


FIGURA 4.4 ▶ ETAPAS DO PROCESSO DE DESCOBERTA/INVENÇÃO DE NOVOS CANDIDATOS A FÁRMACOS.
Fonte: Adaptada de Barreiro e colaboradores.[3]

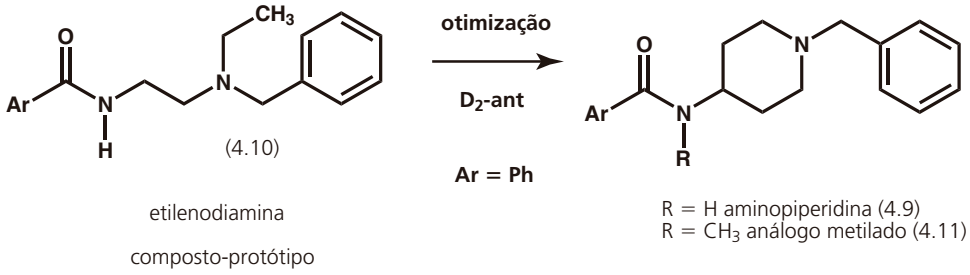


FIGURA **4.5** ▶ EXEMPLO DE OTIMIZAÇÃO DO COMPOSTO-PROTÓTIPO (4.10) PARA OBTENÇÃO DO ANTAGONISTA DOPAMINÉRGICO (4.9).

A identificação do principal **grupamento farmacofórico** (GF)[4] foi possível de ser realizada quando o derivado aminopiperidiníco (4.9), o mais ativo da série congênere preparada, foi *N*-metilado fornecendo o análogo (4.11), que se apresentou praticamente inativo nos bioensaios *in vitro* realizados para o receptor D_2 (Figura 4.6). Esse resultado evidenciou a natureza farmacofórica dessa subunidade estrutural e pôde ser racionalizado reconhecendo-se que amidas têm isômeros rotacionais, ditos rotâmeros, dos quais o *trans*-rotâmero (Figura 4.6) tende a ser mais estável, por argumentos estéricos. Quando se analisa o derivado aminopiperidina original (4.9), observa-se uma interação do tipo

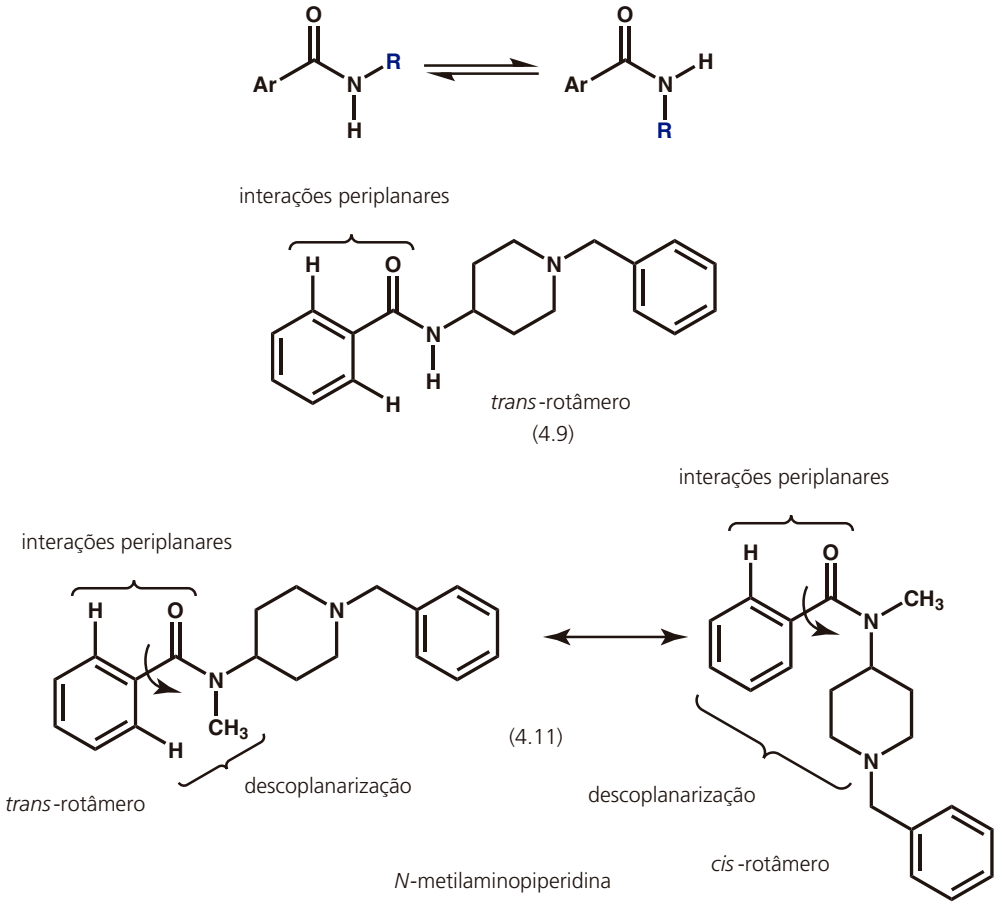


FIGURA **4.6** ▶ ROTÂMEROS DA FUNÇÃO AMIDA DO ANÁLOGO *N*-METILADO (4.10), COMPARADOS AO ROTÂMERO DO COMPOSTO-PROTÓTIPO (4.8).

periplanar entre o hidrogênio aromático *orto* e a carbonila da função amida. Essa interação continua presente nos rotâmeros do derivado *N*-metilaminopiperidina (p. ex., 4.11), que, ademais, também apresenta importantes interações introduzidas pelo novo grupamento *N*-metila e os átomos de hidrogênio aromáticos em *orto*, sendo nitidamente mais proeminentes no *cis*-rotâmero (Figura 4.6). Essas interações estéricas provocam a descoplanaridade da carbonila amídica com o anel fenila (Figura 4.6), resultando na perda da atividade antagonista ao nível dos receptores D_2 estudados.

Esse exemplo ilustra ainda o conceito de **conformação farmacofórica**, ou **conformação bioativa**, pois os resultados experimentais indicaram que a provável conformação essencial ao reconhecimento molecular dos receptores D_2 pelo derivado aminopiperidina (4.9) envolve aquela em que haja coplanaridade entre o anel fenílico e a carbonila. Ademais, os outros grupamentos funcionais presentes na molécula desta aminopiperidina bioativa são ditos **grupamentos auxofóricos** (GA) sendo, por exemplo, a unidade benzilíca terminal um GA capaz de interagir com os receptores D_2 por meio de interações hidrofóbicas.

Pode-se denominar como **pontos farmacofóricos** todo e qualquer grupamento funcional presente em uma molécula bioativa que atue de forma específica ao nível de um biorreceptor. Assim, os **grupamentos farmacofóricos** e **auxofóricos** *de um fármaco compreendem vários pontos farmacofóricos*.

Recentemente, pesquisadores da Amgen, EUA, determinaram a conformação bioativa entre os rotâmeros de derivados analgésicos, atuando ao nível de receptores vaniloides (TRPV1 ou VR1) da classe de compostos amidícos α,β-insaturados (4.12-4.15), aplicando o processo de anelação (Figura 4.7).

Não são raros os fármacos descobertos pelo emprego da abordagem fisiológica, processo de planejamento molecular racional com base no mecanismo de ação pretendido. A seguir, serão apresentados exemplos de aplicações desta estratégia da química medicinal na descoberta de alguns importantes fármacos contemporâneos ou de promissores compostos-protótipos.

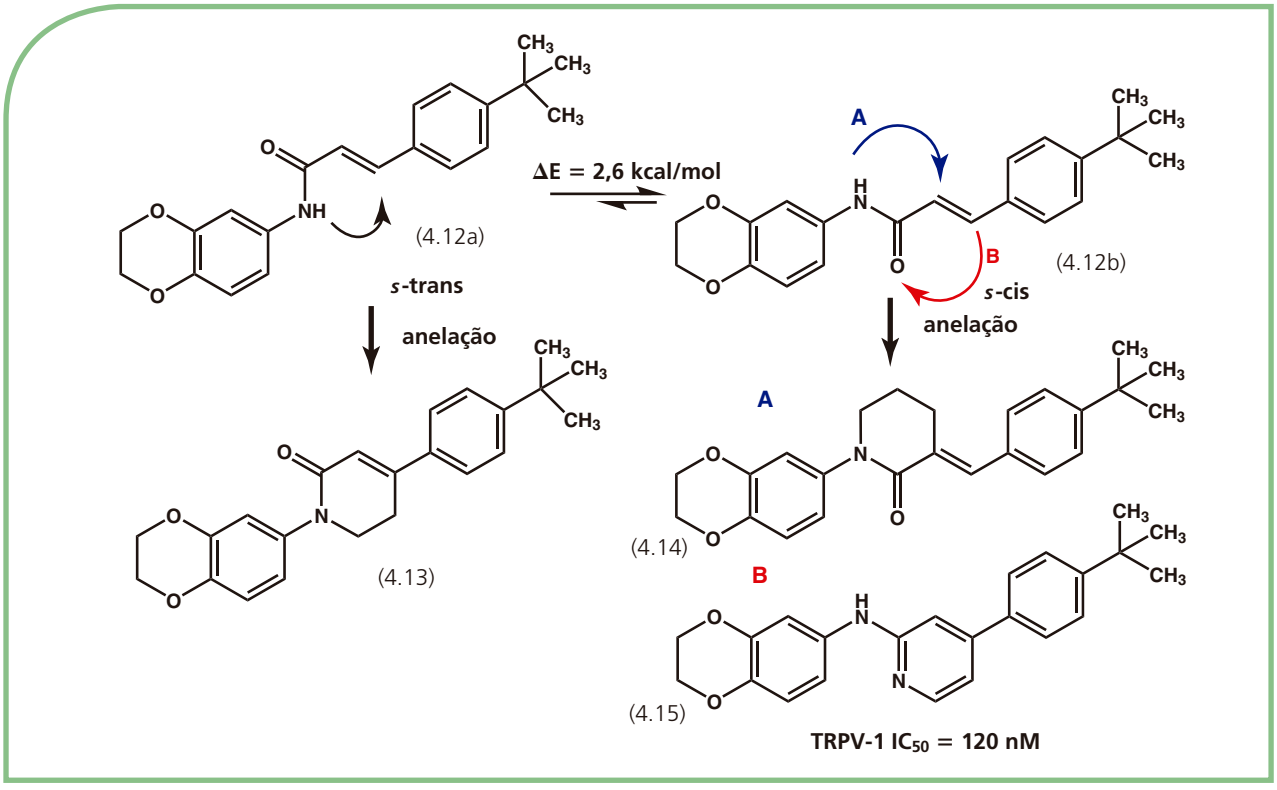


FIGURA **4.7** ▶ DETERMINAÇÃO DA CONFORMAÇÃO BIOATIVA POR ANELAÇÃO MOLECULAR.

FÁRMACOS INTELIGENTES

A DESCOBERTA DA CIMETIDINA E DO MISOPROSTOL: FÁRMACOS ANTIÚLCERAS

A cimetidina (4.1, Figura 4.8),[5] primeiro antagonista seletivo de receptores da histamina, subtipo 2, útil no tratamento e prevenção da úlcera gástrica, foi descoberta há 25 anos, sem que a estrutura do alvo terapêutico eleito fosse disponível, e representou uma importante e marcante inovação terapêutica para o tratamento e a prevenção de úlceras gástricas, tendo sido o protótipo para o desenvolvimento de outros fármacos desta classe.

O principal desafio de C. Robin Ganellin e colaboradores no planejamento molecular da cimetidina (4.1) compreendia introduzir em sua estrutura atributos de seletividade entre os dois subtipos de receptores de histamina conhecidos, à época, os subtipos 1 (H-1) e 2 (H-2), o último responsável pela ação deste autacoide ao nível do trato gástrico, eleito como o alvo terapêutico.

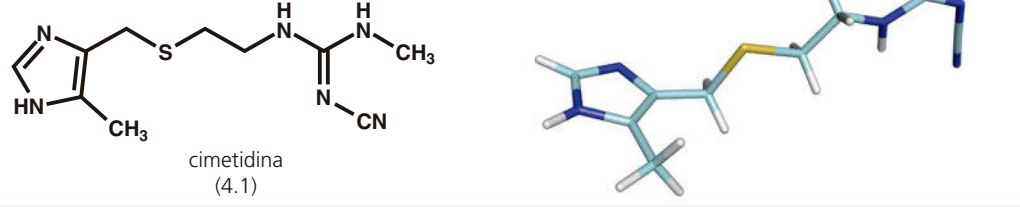
Como a topografia desses receptores não era conhecida, Ganellin e colaboradores adotaram a histamina (4.16), agonista natural, como protótipo. Este autacoide – imidazolil-etilamina – possui tautomeria em função da sua natureza imidazólica. Dependendo do tautomêro predominante, a distância entre o grupamento amino terminal, protonado na biofase, e o átomo de nitrogênio não hidrogenado do anel imidazólico (**a** e **b**) (Figura 4.9), varia, podendo ser um critério de reconhecimento molecular pelos diferentes subtipos de receptores da histamina (H-1 e H-2).

Modificando o protótipo histamina (4.16), Ganellin observou que a metilação do sistema imidazólico modificava o equilíbrio tautomérico, favorecendo uma das formas (tautômero **a**, Figura 4.10).

Por estas razões, a cimetidina (4.1) possui o núcleo imidazólico (**a**) e apresenta um grupamento metila (**b**) em C-5, favorecendo uma forma tautomérica, necessária à seletividade desejada pelos receptores H-2. A presença da função tioéter (**c**) na cadeia lateral da cimetidina, além de assegurar propriedades hidrofóbicas adequadas, contribui também para impedir o equilíbrio tautomérico do anel heterocíclico, enquanto, a função cianoguanidina (**d**) foi introduzida em sua estrutura por modificações subsequentes da unidade *N*-alquilureia inicialmente planejada (4.18) (Figura 4.11). A função *N*-metilureia terminal foi, consecutivamente, modificada à guanidina (4.19) → ureia-guanidina (4.20) ⇒ nitroguanidina (4.21). Embora esta última função tenha fornecido um derivado extremamente ativo, com ótima seletividade, de mesmo padrão tautomérico, este composto apresentou baixa solubilidade, com limitado índice de excreção renal que motivaram a construção da função cianoguanidina, presente na cimetidina (4.1).

A cimetidina (4.1) foi o protótipo adotado para o desenvolvimento de outros antagonistas H-2, *interalia*, ranitidina (4.22, Figura 4.13), famotidina (4.23), nizatidina (4.24) e roxatidina (4.25) (Figura 4.12).[6,7]

Nesta mesma classe terapêutica, mas atuando por mecanismo farmacológico distinto, encontra-se o misoprostol (4.26),[8] desenhado como agonista seletivo de receptores gástricos de prostaglandinas E (receptores EP).



cimetidina
(4.1)

FIGURA **4.8** ▶ VISÃO BI E TRIDIMENSIONAL DA CIMETIDINA (4.1).

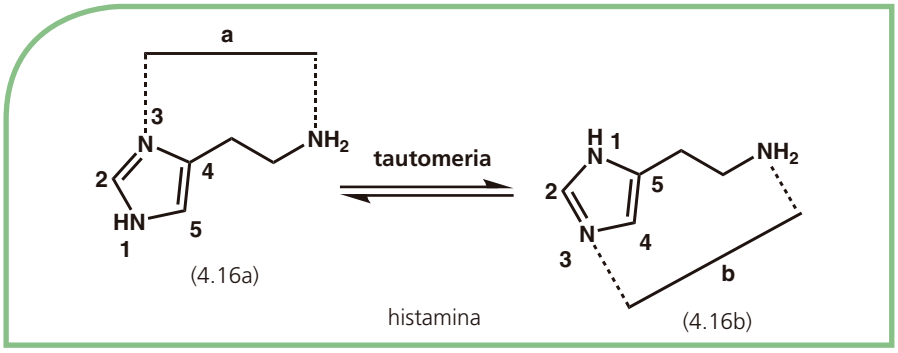


FIGURA **4.9** ▶ TAUTÔMEROS DA HISTAMINA (4.16).

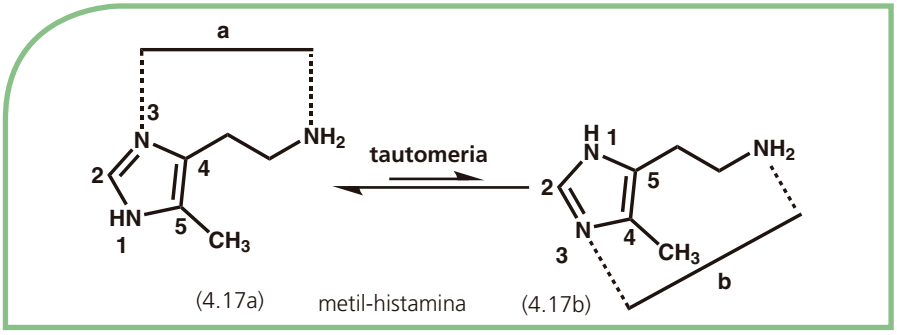


FIGURA **4.10** ▶ TAUTÔMEROS DA METIL-HISTAMINA (4.17).

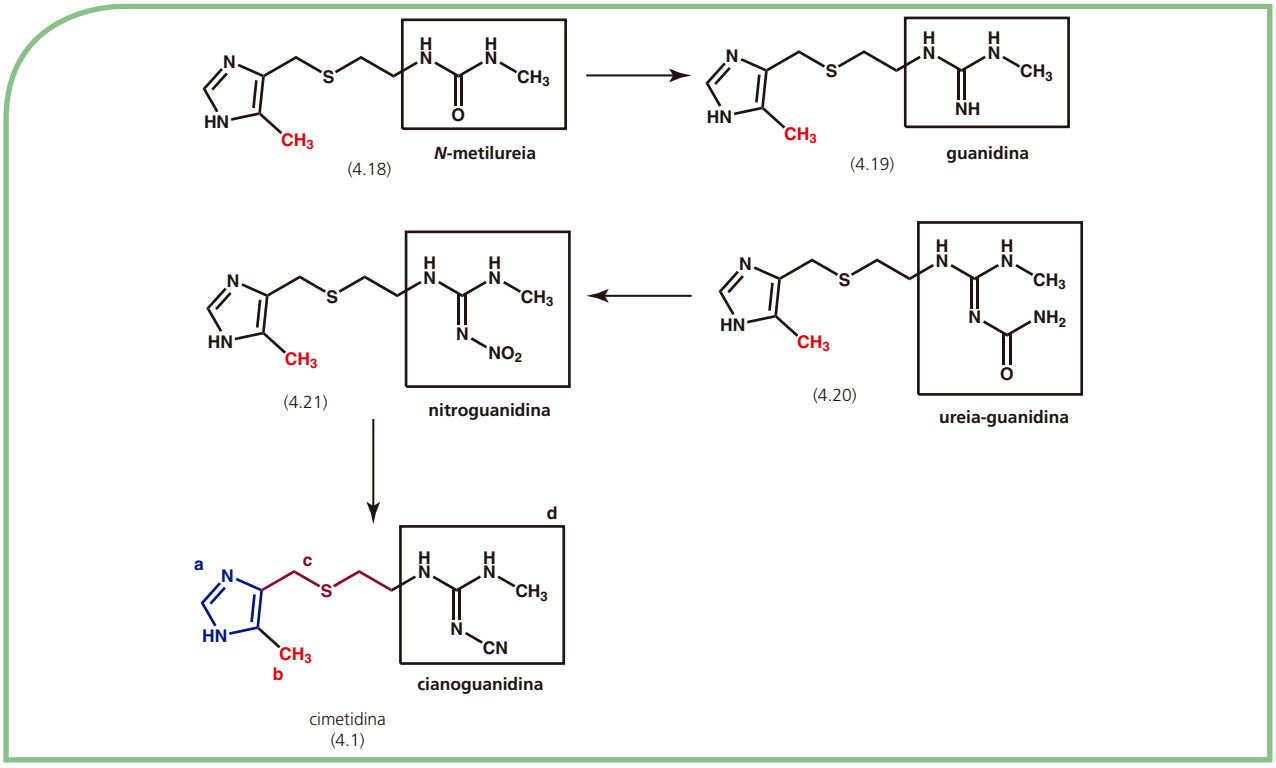


FIGURA **4.11** ▶ A GÊNESE DA CIMETIDINA (4.1).

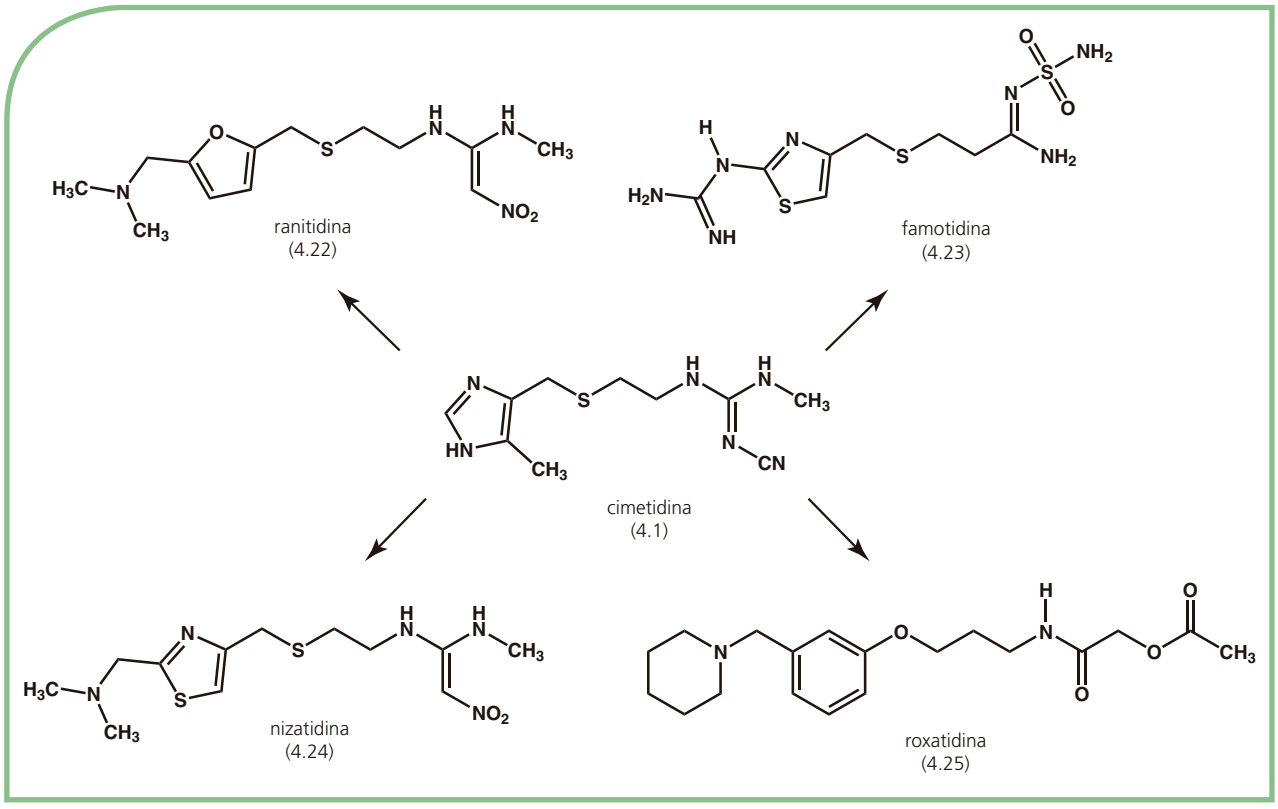


FIGURA **4.12** ▶ ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H_2 DESCOBERTOS A PARTIR DA CIMETIDINA (4.1).

O planejamento estrutural do misoprostol (4.26) por Collins e colaboradores fundamentou-se na premissa de que um fármaco antiúlcera, atuando ao nível dos receptores de prostaglandinas envolvidas no processo de citoproteção gástrica, deveria ser um agonista seletivo dos biorreceptores gástricos de PGE (EP). Para tanto, seriam necessários atributos estruturais capazes de assegurar seu reconhecimento molecular, seletivamente, de forma a prevenir efeitos colaterais e permitir meia-vida adequada na biofase, superior às prostaglandinas naturais como a PGE_1 (4.27) envolvida no processo de citoproteção gástrica. As prostaglandinas são icosanoides essenciais e reguladores de diversas funções fisiológicas vitais, bioinativadas no plasma pela ação das enzimas prostaglandina desidrogenase (PGDH) e, subsequentemente, prostaglandina redutase (PGR) (Figura 4.14). Essas enzimas modificam a função (*E*)-álcool alílico contida em C-13/C-15 inativando a

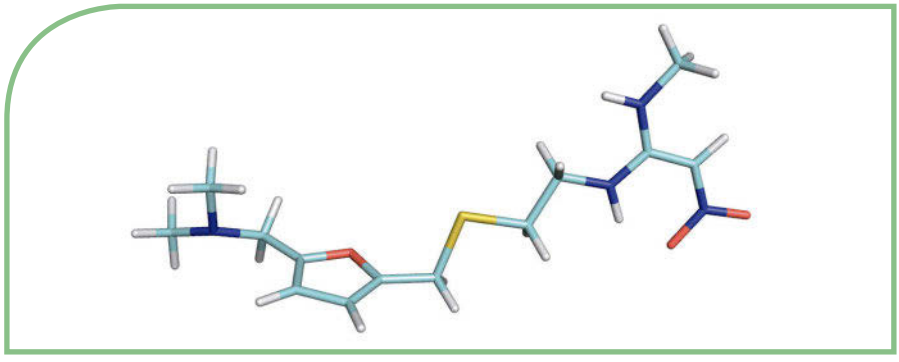


FIGURA **4.13** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DA RANITIDINA (4.22).

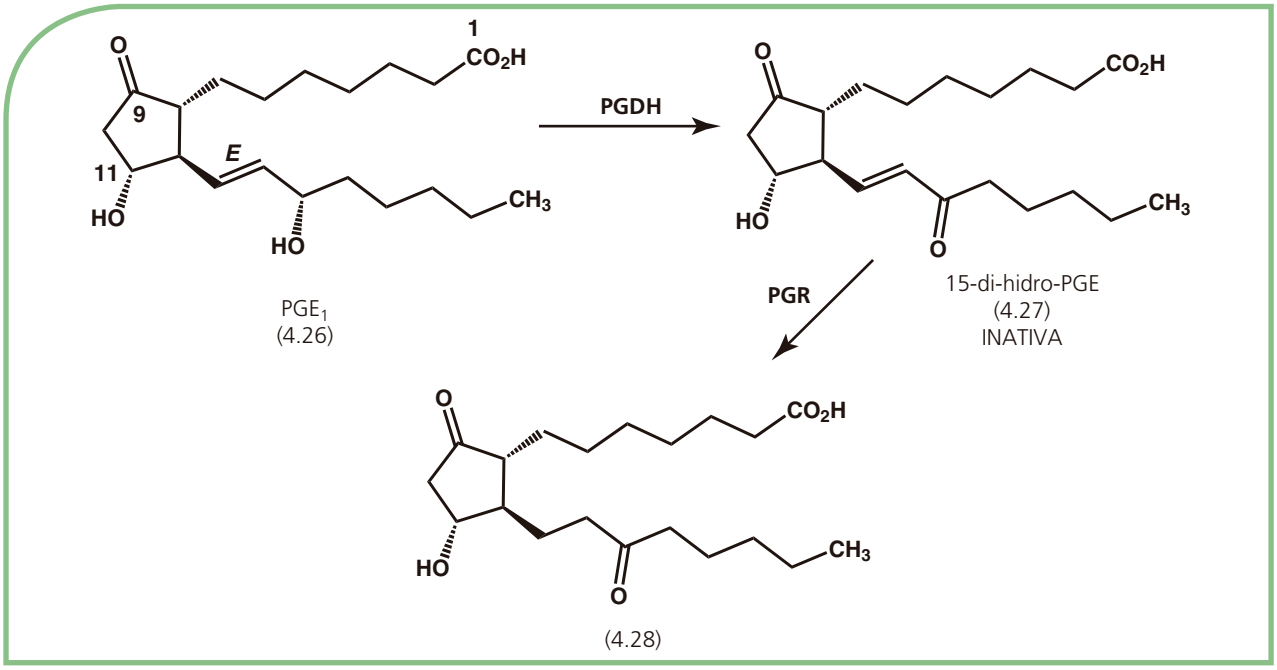


FIGURA **4.14** ▶ METABOLISMO PLASMÁTICO DAS PROSTAGLANDINAS.

PG (p. ex., 4.27). Vale destacar que os estudos do metabolismo de PGs não evidenciaram a formação de metabólitos saturados ao nível de C-13/C-14 e hidroxilados em C-15, indicando que a ação da PGR é dependente da atividade PGDH.

Portanto, a partir da PGE_1 (4.27), agonista natural de EP, eleita como protótipo, modificações estruturais ao nível desta função deveriam ser capazes de introduzir uma proteção metabólica ao novo análogo-ativo, prevenindo a ação da PGDH e, consequentemente, da PGR. A óbvia modificação introduzida por Collins e colaboradores residiu na alteração da natureza secundária da hidroxila da função álcool alilíco em C-15, passível de oxidação, por uma hidroxila terciária, resistente à oxidação enzimática (Figura 4.15). Desta forma, derivados 15-metila PGE_1 foram obtidos e se mostraram, como planejado, resistentes à PGDH. Entretanto, estes compostos não apresentaram um índice de seletividade adequado pelos receptores EP gástricos e foram subsequentemente modificados, levando ao derivado com o álcool terciário em C-16, que mostrou um padrão de seletividade adequado (Figura 4.15).

O misoprostol (4.26) tem um caráter pró-fármaco, sendo o éster metílico precursor do ácido carboxílco, ativo, em C-1, bioliberado por ação de esterases plasmáticas inespecífi-

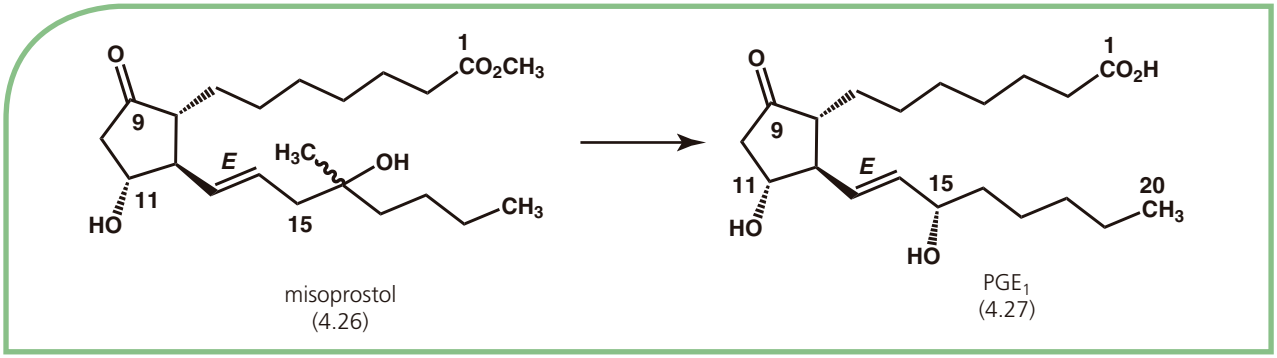


FIGURA **4.15** ▶ GÊNESE DO MISOPROSTOL (4.26).

cas. A proteção da função ácida assegura a absorção adequada por via oral, que, quando lenta, permite a desidratação acido-catalizada da função β-cetol presente em C-9/C-11.

O misoprostol (Citotec®, 4.26) pode causar, em alguns pacientes, diarreias como efeito adverso, fruto de sua ação sobre os receptores EP do intestino, aumentando excessivamente o peristaltismo. Estes efeitos sobre a musculatura lisa levaram este agente antiúlcera a ser inescrupulosamente empregado como abortivo clandestino, utilizado em doses maciçamente superiores àquela recomendada para a proteção gástrica.

O misoprostol (4.26) foi o protótipo para a descoberta de outros prostanoides como o rioprostil (4.30), enoprostil (4.31) e rosaprostol (4.32), que apresentam importantes propriedades antiúlcera gástrica (Figura 4.16).[9]

Em ambos exemplos apresentados neste item quanto aos fármacos antiúlcera, observa-se que ambos foram desenvolvidos com base no mecanismo de ação pretendido, **sem que a estrutura do biorreceptor fosse conhecida**. No primeiro exemplo, cimetidina (4.1), tratou-se de um antagonista seletivo de um determinado subtipo de receptor, enquanto, no segundo exemplo, misoprostol (4.26), tratou-se de um agonista parcialmente seletivo de receptores, ilustrando a versatilidade dessa estratégia de planejamento molecular de fármacos independentemente da natureza ou tipo de mecanismo de ação pretendido para o fármaco.

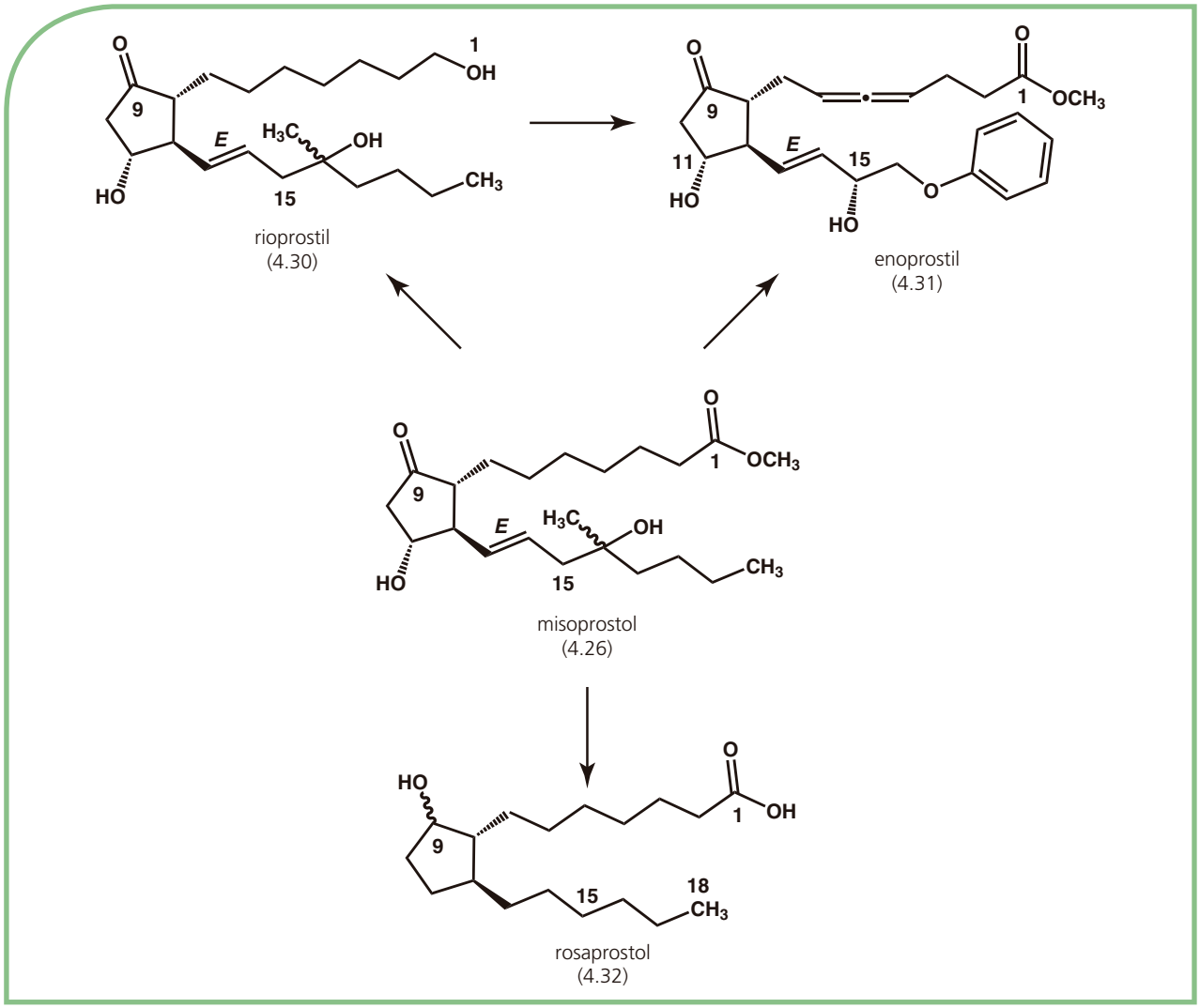


FIGURA **4.16** ▶ ANÁLOGOS MODIFICADOS DE PGE COM PROPRIEDADES CITOPROTETORAS DA MUCOSA GÁSTRICA.

ANTI-HIPERTENSIVO – β-BLOQUEADOR: PROPRANOLOL

A descoberta do propranolol (4.8, Figura 4.17), outro fármaco "inteligente", por *Sir* James Black e colaboradores, teve como base a premissa de que antagonistas seletivos de receptores β-adrenérgicos teriam propriedades hipotensoras. Partindo da estrutura da adrenalina (4.33), agonista natural, como protótipo, Black formulou a hipótese de modificá-la estruturalmente de maneira a obter antagonistas seletivos.[9] À mesma época, Dale e colaboradores desenvolveram protocolo farmacológico capaz de distinguir os subtipos α e β de receptores adrenérgicos, o que viabilizou os estudos sobre a seletividade. A primeira modificação estrutural introduzida por Black na molécula da adrenalina (4.33) se deteve na função amina terminal, mantendo sua natureza secundária mas introduzindo um radical alquila mais volumoso do que a metila original. Dessa forma, o isoproterenol (4.34) foi sintetizado e se mostrou, contrariamente ao desejado, um agonista parcial, capaz de discriminar os receptores β dos α. Esse perfil de seletividade orientou as modificações estruturais subsequentes, que consistiram na modificação da função catecólica por um grupamento *orto*-diclorobenzeno. Essa substituição isostérica, clássica, de um grupo funcional monovalente por outro, eliminava o caráter doador-aceptor de hidrogênio, típico da função catecólica, e introduzia substituintes hidrofóbicos nesta região da molécula. Essa alteração estrutural conduziu a um antagonista com propriedades de

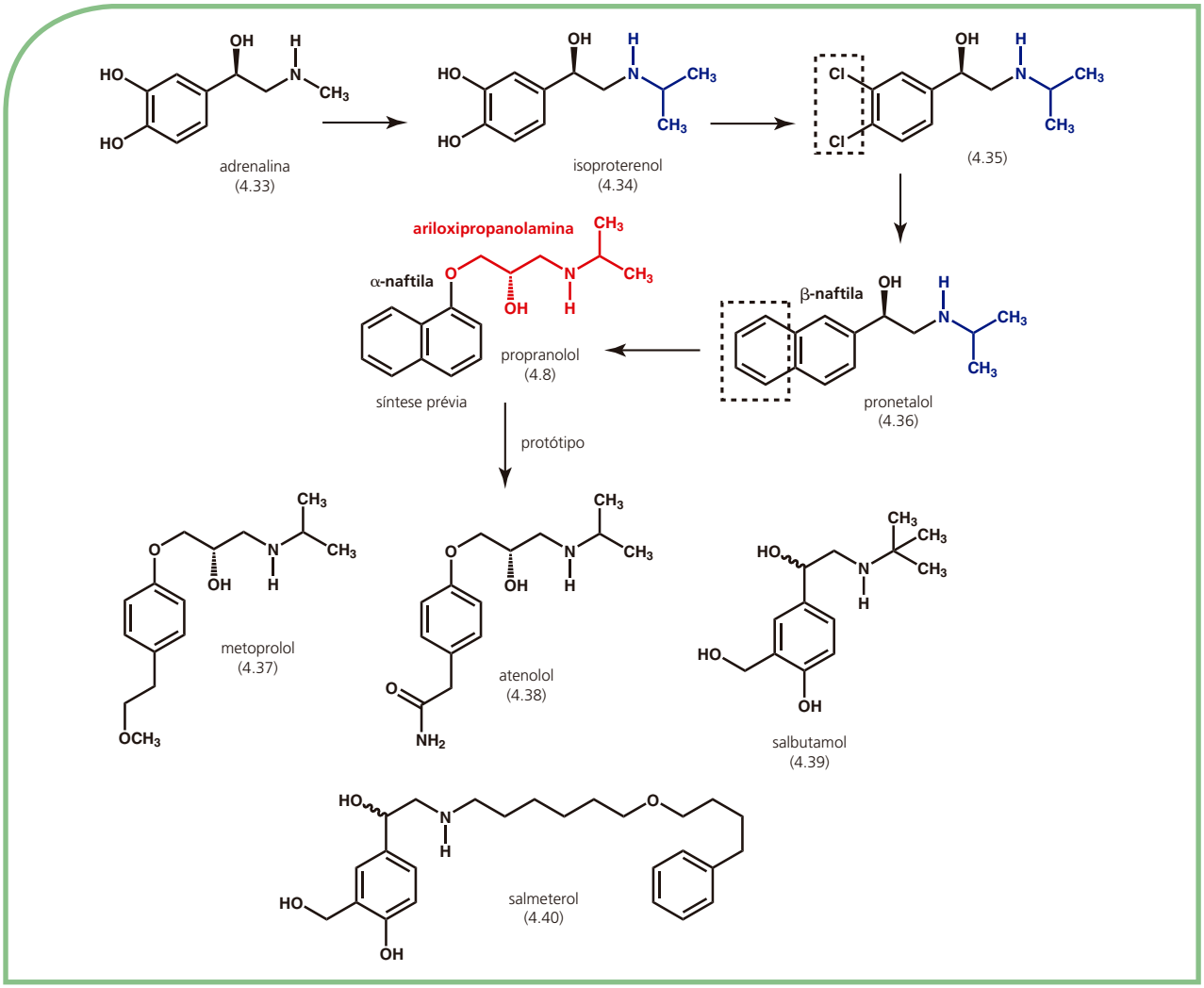


FIGURA **4.17** ▶ HISTÓRIA DA DESCOBERTA DO PROPRANOLOL (4.8).

agonista parcial, o (4.35), indicando que novas alterações estruturais seriam necessárias para se modularem à relação antagonista/agonista e a β-seletividade. A próxima modificação estrutural foi planejada de maneira a aumentar a natureza hidrofóbica nesta região da molécula, o que foi feito pela introdução de um segundo anel benzênico em substituição aos átomos de cloro de 4.35, resultando no pronetalol (4.36), primeiro antagonista seletivo de receptores β-adrenérgicos descoberto (Figura 4.17). Infelizmente, a avaliação clínica de 4.36 indicou toxicidade, obrigando a novas modificações estruturais. A partir de 4.36, Black e colaboradores[10] introduziram modificações subsequentes que resultaram no propranolol (4.8), derivado de fácil acesso sintético a partir do α-naftol, regioisomêro mais disponível dos fenóis naftalênicos.

Como curiosidade, vale o registro de que a estrutura química do propranolol (4.8) já havia sido descrita na literatura e sua síntese era conhecida à época, mas não suas propriedades β-bloqueadoras, o que permitiu seu patenteamento como o primeiro antagonista β-seletivo de receptores adrenérgicos, útil para o tratamento da hipertensão, atuando por um novo mecanismo de ação, até então desconhecido, representando portanto, **uma autêntica e importante inovação terapêutica**. A partir deste fármaco protótipo ou cabeça de série, vários outros β-bloqueadores (*me-too's*) foram desenvolvidos, como o metoprolol (4.37)[11] e o atenolol (4.38),[12] que apresentam propriedades antagonistas β_1-seletivas (Figura 4.17). Posteriormente, com a identificação de mais subtipos de biorreceptores adrenérgicos, foi possível ampliar significativamente as possíveis indicações e os benefícios terapêuticos oriundos da intervenção adrenérgica, surgindo fármacos agonistas seletivos, para o tratamento de asma, enfisema e doença obstrutiva pulmonar crônica, diretamente ou como coadjuvantes a exemplo do salbutamol (4.39) e salmetero (4.40) (Figura 4.17). A contribuição da invenção de Black para a terapêutica e para a saúde não é simples de ser dimensionada quando se considera, por exemplo, a mortalidade provocada pela hipertensão, doença crônica não transmissível sem tratamento até a invenção do propranolol.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA): CAPTOPRIL

A classe dos fármacos anti-hipertensivos que atuam como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) também representa outra importante inovação terapêutica.[13]

A descoberta do captopril (4.3), primeiro fármaco anti-hipertensivo descrito como inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA EC 3.4.15.1), representando, à época, uma **inovação terapêutica**, beneficiou-se dos estudos sobre os efeitos do veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*), realizados pelo grupo de Maurício Oscar Rocha e Silva e posteriormente por seu discípulo Sérgio Henrique Ferreira, iniciados nos laboratórios de farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, SP. Estes pesquisadores demonstraram, cada um a seu tempo, que os drásticos efeitos hipotensores do veneno da serpente eram provocados por peptídeos, posteriormente identificados que vieram a resultar na invenção do captopril (4.3).

Na década de 1960, John R. Vane, Professor de farmacologia experimental no Instituto de Ciências Médicas no Royal College of Surgeons da Inglaterra, estava estudando ativamente as causa da hipertensão, quando o pós-doutorando Sergio H. Ferreira juntou-se ao seu grupo trazendo um extrato do fator potencializador de bradicinina (BPF) extraído do veneno da serpente brasileira. Ferreira já tinha estabelecido que o BPF potencializou as ações da bradicinina, provavelmente por inibir a enzima que a inativa. A pedido de Vane, o BPF foi testado na ECA e demonstrou ser um inibidor potente. Esse resultado aumentou o interesse do laboratório de Vane na ECA e na possibilidade de sua inibição para o tratamento da hipertensão. Vane era também consultor da empresa farmacêutica Squibb em New Brunswick, New Jersey, EUA, onde apresentou o conceito da importância da ECA como um importante regulador da pressão arterial, mencionando os resultados de seu pós-doutorando brasileiro. À época, a ECA era conhecida por desempenhar papel secundário na "hipertensão maligna", condição que atingia apenas 5% da população hipertensa e portanto não era tida como alvo terapêutico comercialmente viável. Entretanto, após o seminário de Vane no qual estavam presentes dois pesquisadores da empresa, David Cushman e Miguel Ondetti, que muito se entusiasmaram com a perspectiva de embarcar em um grande programa de pesquisa visando o tratamento

de hipertensão por este novo mecanismo farmacológico de ação. Deve ser enfatizado que as observações de Ferreira nos laboratórios de Vane foram feitas estudando-se os peptídeos da cobra *in vitro* e que peptídeos não são absorvidos quando administrados por via oral. Até esta época, no início de 1970, nenhum laboratório tinha conseguido uma forma de viabilizar a absorção oral de peptídeos. Foram os pesquisadores da Squibb que desenvolveram o captopril como um derivado peptoide, capaz de ser absorvido por via oral. O ponto mais significativo da história da descoberta do captopril parece ter sido a realização de ensaios *in vivo* que demonstraram em animais a capacidade de bloqueio da conversão da angiotensina I, inativa na pressão arterial, em angiotensina II, ativa no aumento da pressão. Esse fato foi constatado de tal forma que, injetando-se angiotensina I ou II em animais de laboratório, observava-se forte aumento da pressão arterial. Quando os animais eram pré-tratados pelo BPF e, posteriormente, pelos compostos-protótipos do captopril, os efeitos da angiotensina I não apareciam enquanto aqueles observados pela administração da angiotensina II se mantinham, como esperado no caso de inibição da ECA. Interessante assinalar que, embora fosse a Squibb uma empresa norte-americana, o Food and Drug Admnistration (FDA), agência regulatória americana, não autorizou ensaios clínicos nos EUA. Vane obteve autorização da comissão equivalente inglesa e os ensaios se realizaram na Inglaterra. Quando 17 pacientes de hipertensão severa foram tratados com os precursores do captopril,[14] observou-se forte redução da pressão arterial em 14, indicando a aplicabilidade da estratégia da Squibb para o tratamento da hipertensão. Em 1980, foi aprovado pelo FDA o captopril com o nome comercial de Capoten®. A partir daí, o conhecimento do mecanismo de controle da pressão sanguínea envolvendo o sistema renina-angiotensina (SRA) (Figura 4.18) levou à descoberta de inúmeros outros inibidores da ECA, ampliando o arsenal terapêutico para o controle desta doença crônica não transmissível.

A ECA é uma metaloproteína dependente de zinco, com peso molecular da ordem de 130 kDa, da classe das carboxipeptidases com especificidade para a angiotensina I (4.41), hidrolisando sua unidade dipeptídica terminal que compreende a unidade His-Leu,

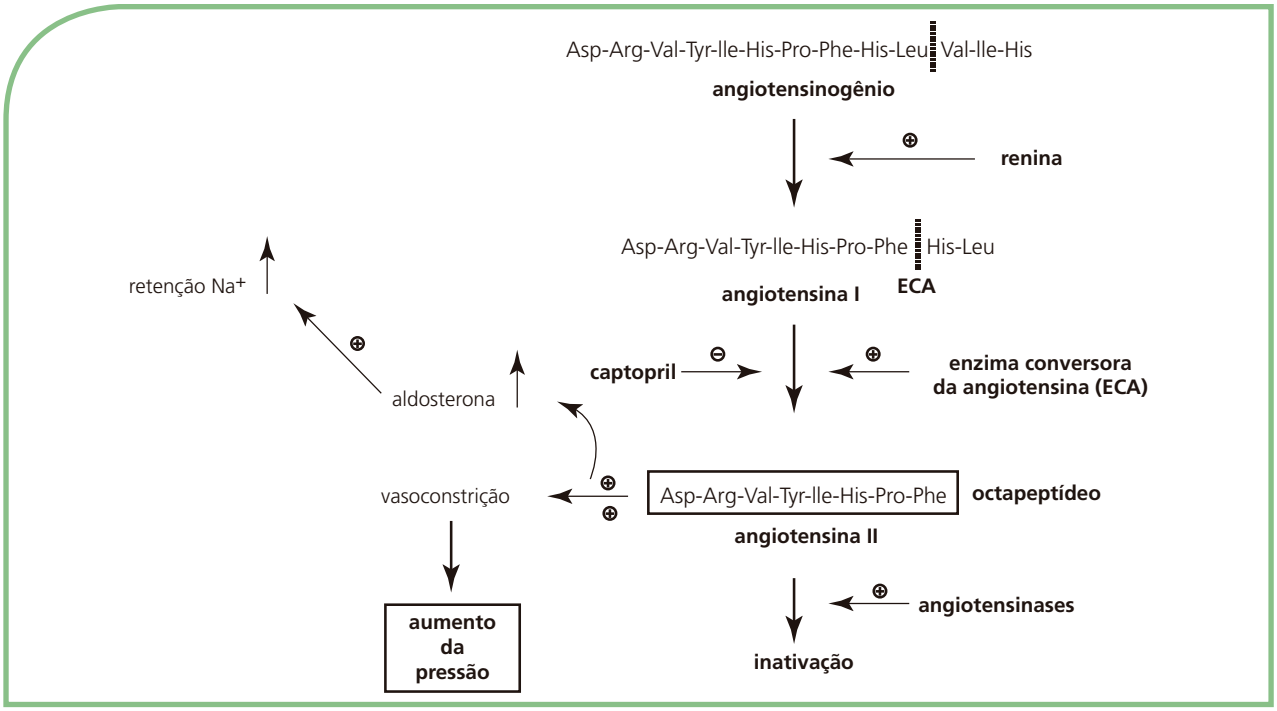


FIGURA **4.18** ▶ SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA) DE CONTROLE DA PRESSÃO SANGUÍNEA (ECA = ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA).

e produzindo a angiotensina II (4.42) (Figura 4.19), um dos mais potentes autacoides reguladores da pressão arterial. Ademais, a ECA atua sobre a bradicinina, autacoide nonapeptídico vasodepressor, exercendo, portanto, importante papel na regulação da pressão sanguínea.

O desenho molecular do captopril (4.3) fundamentou-se, de maneira geral, na construção de unidades peptídicas simples, elaboradas a partir da unidade terminal do substrato natural da enzima ECA, isto é, a angiotensina I (4.41), em uma estratégia de identificação de um protótipo dirigido ao sítio-ativo (Figura 4.20). Um dos primeiros derivados ativos foi a succinilprolina (4.43), que apresentou uma IC_{50} de 330 μM (Figura 4.21).

Este derivado peptoide (4.43) foi otimizado pela introdução de um grupamento metila em α à ligação peptídica (p. ex., 4.44, Figura 4.21), o qual apresentou um valor de IC_{50} sobre a ECA isolada de pulmão de coelho da ordem de 22 μM. Finalmente, apresenta-se o captopril (4.3), substância de natureza peptoide, com a função tiol terminal substituindo o carboxilato da unidade succinila (Figura 4.21), de forma a favorecer a interação com o zinco presente no sítio ativo da ECA, apresentando um IC_{50} = 0,02 μM.

A exemplo do ocorrido com a cimetidina (4.1) e misoprostol (4.26), o captopril (4.3, Figura 4.22) foi o protótipo de uma série de novos agentes anti-hipertensivos como o enalapril, cilazapril, lisinopril, ramipril, perindopril, quinapril, benzapril, pivalopril, zofenopril, fasinopril, espirapril, alacepril, rentiapril, delapril, trandolapril, entre outros. A Figura 4.23 ilustra as estruturas de alguns desses fármacos.

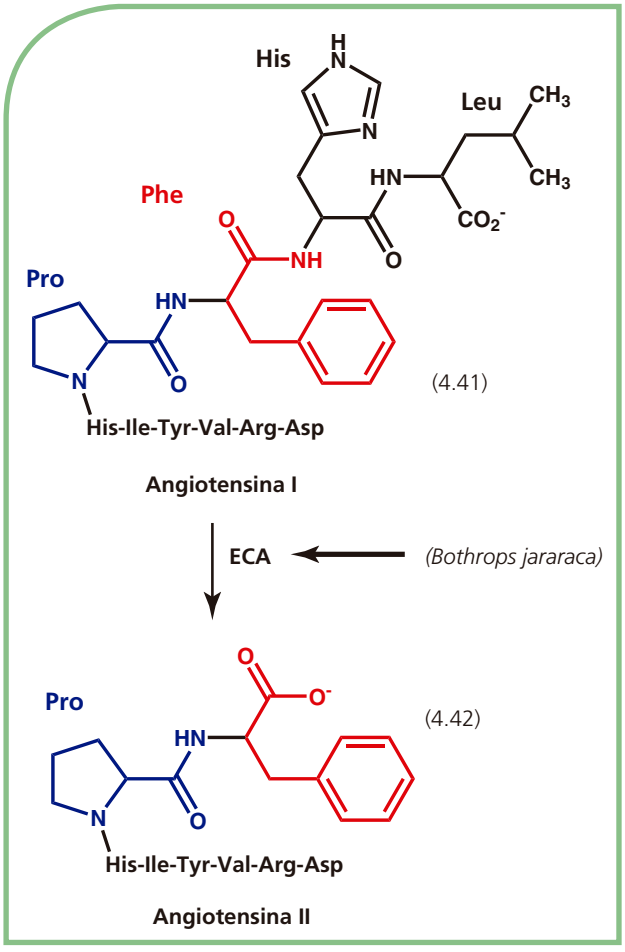


FIGURA **4.19** ▶ BIOFORMAÇÃO DA ANGIOTENSINA II (4.42) POR AÇÃO DA ECA SOBRE A ANGIOTENSINA I (4.41).

ANTIVIRAIS: ACICLOVIR, FANCICLOVIR E INDINAVIR

Na classe dos agentes antivirais, a descoberta do aciclovir (Zovirax®) (4.51) por George H. Hitchings e colaboradores[15] ilustra a importância da **simplificação molecular** como estratégia de desenho e de modificação estrutural de um composto-protótipo para a descoberta racional de um novo fármaco.

O planejamento estrutural do aciclovir (4.51) se originou nos nucleosídeos, substratos de quinases virais que participam da biossíntese de ácidos nucleicos, essenciais ao ciclo evolutivo viral, conforme ilustrado na Figura 4.24. A partir dos nucleosídeos naturais (p. ex., 4.52), Elion e colaboradores modificaram a unidade osídica, alterando o heterociclo de maneira a excluir os centros estereogênicos, promovendo uma **simplificação molecular**, que permitiu a descoberta do aciclovir (4.51). Esse composto sintético, representando um *pseudo*nucleosídeo ou seconucleosídeo, apresentou potentes propriedades antivirais, pois é substrato para as quinases virais que produzem a forma trifosfatada na hidroxila primária, ativa. O aciclovir tem elevado índice de seletividade e de toxidez seletiva, sendo utilizado em infecções por herpesvírus.

Essa descoberta valeu a George H. Hitchings e Gertrude B. Elion a premiação Nobel, juntamente com *Sir* James W. Black em 1985.

A natureza **seconucleosídica** do aciclovir (4.51), identificado como substrato de quinases virais, permitiu a descoberta posterior do fanciclovir (4.54),[16] antiviral desenvolvido para uso oral, que incorpora a mesma característica estrutural **seconucleosídea** (Figura 4.25). Este "triplo pró-fármaco"[17] sofre bioativação catalisada pela xantina oxidase, capaz de oxidar regiosseletivamente o núcleo purínico, originando a base guanosina correspondente que, seguida de hidrólise dos grupamentos acetila, libera as hidroxilas primárias do **pseudonucleosídeo** de guanosina, isto é, penciclovir (4.55, Figura 4.25).[18]

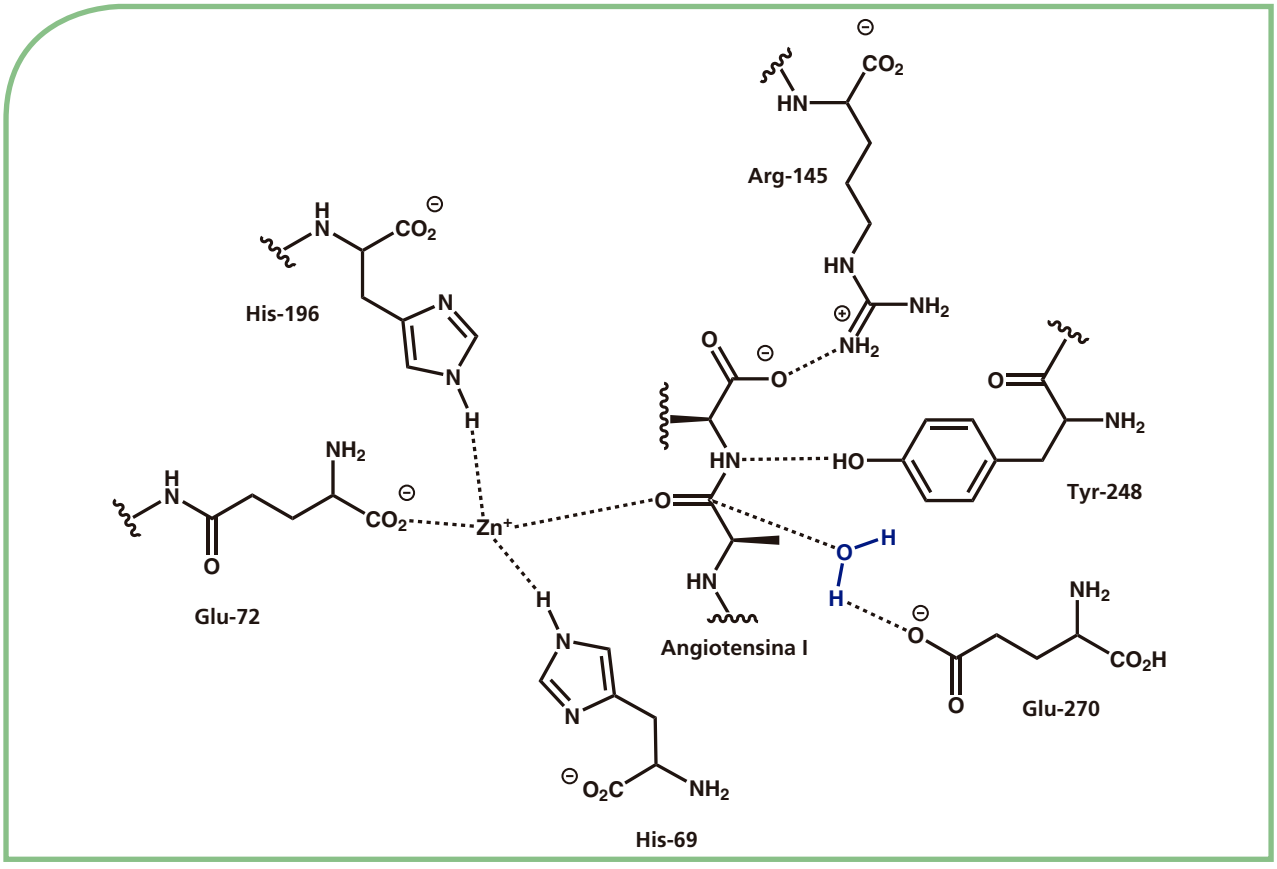


FIGURA **4.20** ▶ INTERAÇÃO ESQUEMÁTICA DE PARTE DA ESTRUTURA DA ANGIOTENSINA I NO SÍTIO ATIVO DA ECA.

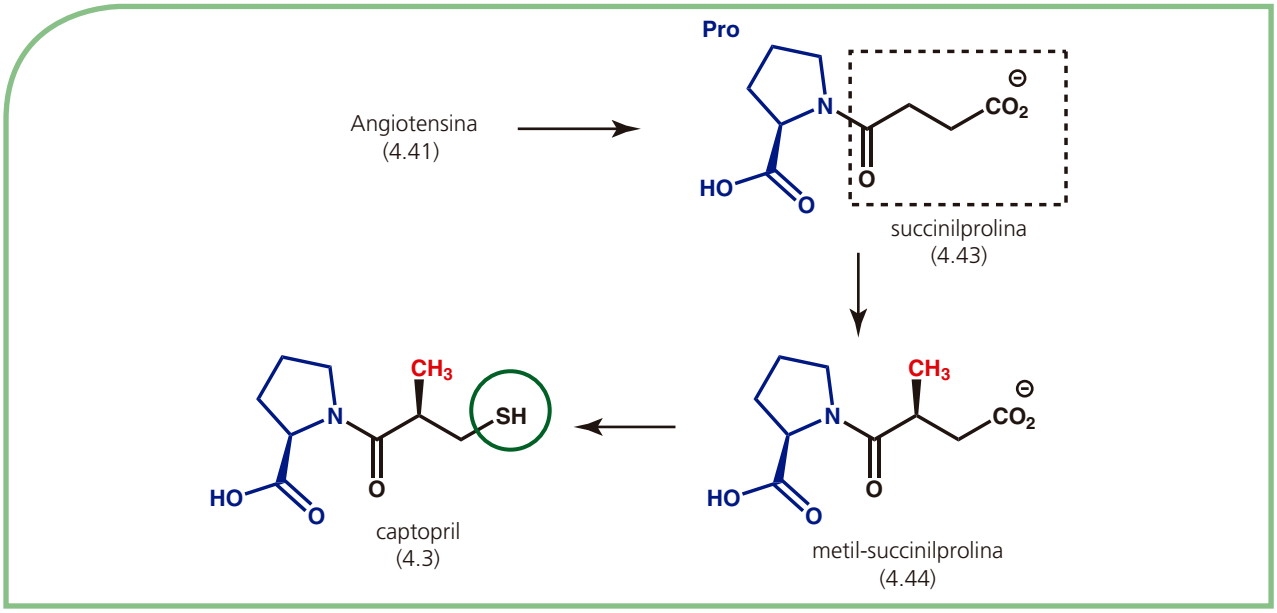


FIGURA **4.21** ▶ GÊNESE DO CAPTOPRIL (4.3).

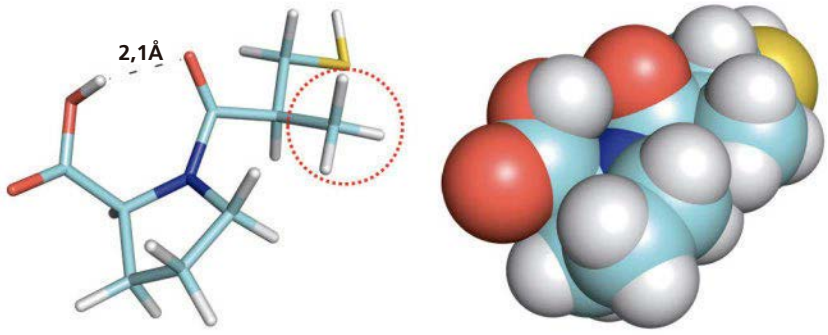


FIGURA **4.22** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DO CAPTOPRIL (4.3), INDICANDO À ESQUERDA COM A LINHA TRACEJADA UMA LIGAÇÃO INTRAMOLECULAR DE HIDROGÊNIO E O GRUPAMENTO METILA DO CENTRO ESTEREOGÊNICO. À DIREITA, A MOLÉCULA DO CAPTOPRIL NO MODELO CPK.

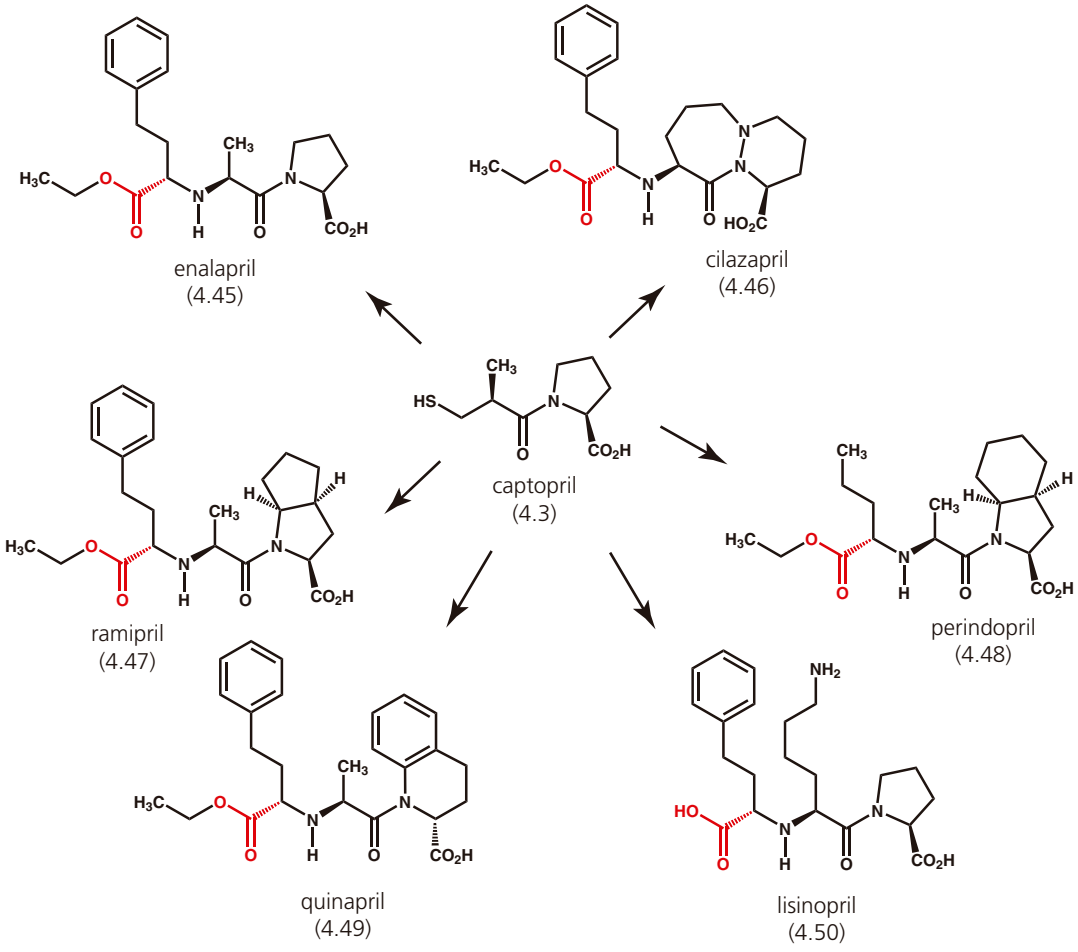


FIGURA **4.23** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS, INIBIDORES DA ECA, DESCOBERTOS A PARTIR DO PROTÓTIPO CAPTOPRIL (4.3).

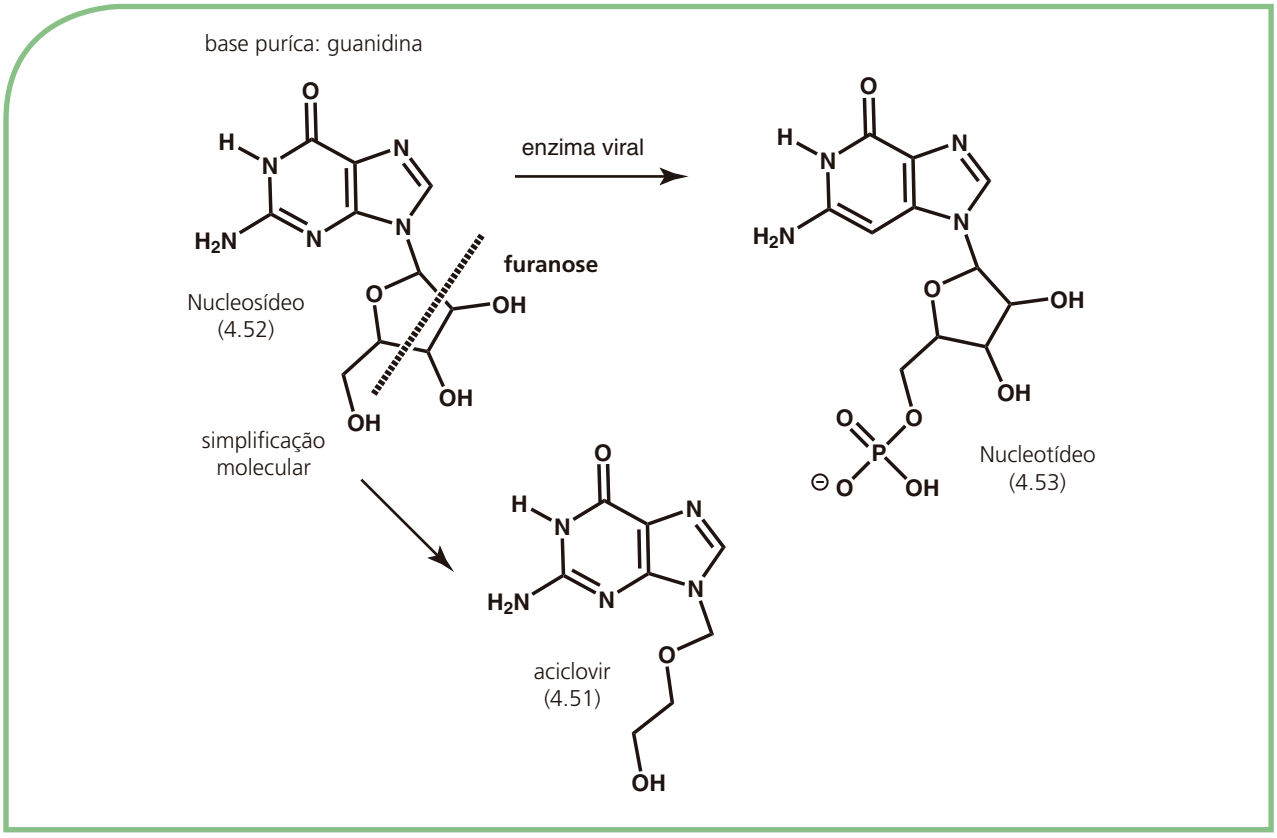


FIGURA **4.24** ▶ ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO DO ACICLOVIR (4.51) A PARTIR DE NUCLEOSÍDEOS NATURAIS.

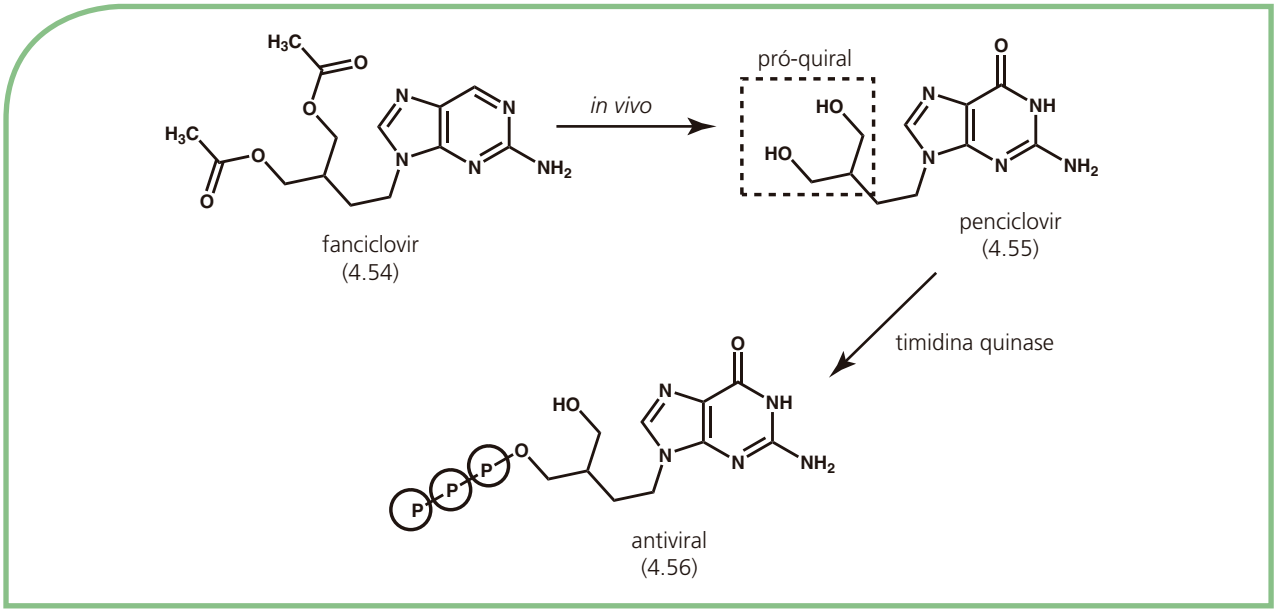
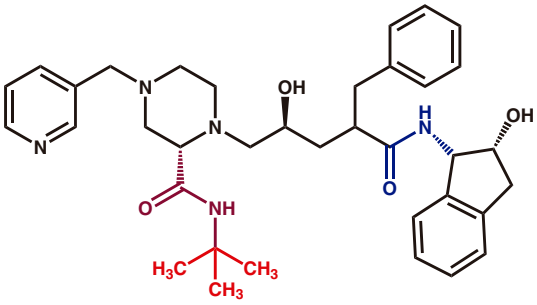


FIGURA **4.25** ▶ BIOATIVAÇÃO DO FANCICLOVIR (4.54) EM PENCICLOVIR (4.55) E DE **4.55** NA FORMA TRIFOSFATADA ATIVA **4.56**.

O pró-fármaco penciclovir é substrato para quinases virais, capazes de fosfatar seletivamente uma das hidroxilas primárias da unidade **pseudo-osídica**, originando o nucleotídeo trifosfatado corresponde (i.e., 4.56, Figura 4.25), que representa a forma ativa com propriedades antivirais (Figura 4.25).

Por essas razões, um aspecto curioso da descoberta do fanciclovir (4.54) reside no fato de que esta substância pode ser classificada como um pré-pró-fármaco, descoberto para ajustar as propriedades farmacocinéticas do penciclovir (4.55), primeira substância ativa estudada, mas que apresentava limitada absorção oral. O diacetato do desoxianálogo desta substância antiviral inicialmente sintetizada, fanciclovir (4.54), apresentou bom padrão de absorção oral e se mostrou substrato adequado para enzimas oxidativas, bioformando a unidade nucleosídica do penciclovir (4.55). Ademais, o caráter pró-quiral do penciclovir (4.55) permite que a timidina-quinase possa fosfatar uma única unidade hidroximetila levando ao nucleotídeo quiral (4.56).

Mais recentemente, inibidores de proteases virais como o indinavir (Crixivan®) (4.5)[19] foram descobertos por pesquisadores da Merck, explorando outras estratégias de modificação molecular (ver a seguir) de um protótipo identificado como útil para inibir a renina, importante enzima do sistema renina-angiotensina que regula a pressão arterial por via renal. O ligante inicialmente identificado, a partir do conhecimento da estrutura simétrica tridimensional (3D) de aspartato-proteases virais, que representam *per-se* um atraente alvo terapêutico para o tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), não apresentou propriedades farmacocinéticas adequadas devido à sua natureza peptídica. Modulação destas propriedades, por subsequentes modificações estruturais planejadas, detalhadas à frente, levaram à descoberta do indinavir (4.5) em março de 1996, por Joseph Vacca e colaboradores na Merck.



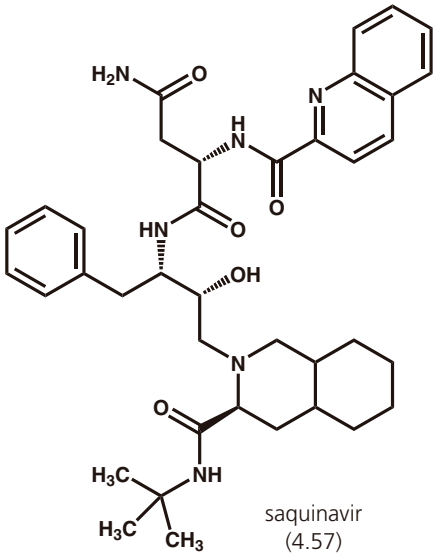
indinavir (Crixivan®)
(4.5)

Os fármacos inibidores de aspartato-proteases representaram significativo avanço para a terapia da AIDS, permitindo associações muito eficazes. Geralmente provocam mal-estar e fadiga geral, além de poderem provocar a formação de pedras renais que, por vezes, podem levar a doenças mais graves, incluindo insuficiência renal. Outros efeitos adversos comuns estão relacionados a alterações metabólicas, incluindo hiperlipidemia (elevação do colesterol ou triglicerídeos plasmáticos) e hiperglicemia.

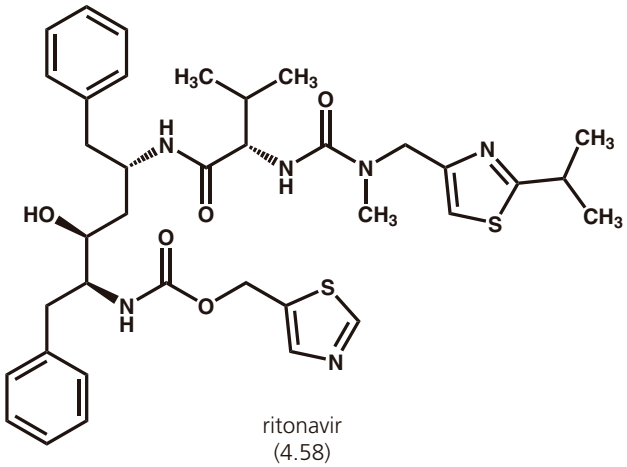
Outros inibidores de aspartato-protease do HIV são o saquinavir (Invirase® 4.57),[20-22] lançado pela Roche em dezembro de 1995, quase ao mesmo tempo que o indinavir, e, simultaneamente, o ritonavir (Norvir® 4.58),[23] lançado pela Abbott, também em março de 1996. Em termos estruturais, cabe menção à natureza do substituinte *terc*-butila da amida do saquinavir e indinavir, hábil em efetuar uma proteção estérica frente à hidrólise plasmática.

NEUROLÉPTICOS: HALOPERIDOL

A descoberta do haloperidol (Haldol, 4.59), por Janssen[24] em 1958, é outro exemplo ilustrativo. O haloperidol (4.59) foi um dos primeiros neurolépticos descobertos e revolucionou, à época, o tratamento psiquiátrico, sendo uma marcante inovação terapêutica no tratamento de psicoses, especialmente a esquizofrenia. Essa substância neuroativa, da classe das butirofenonas, atua como antagonista de dopamina, teve sua estrutura química construída a partir dos derivados 4-fenilpiperidínicos, classe de fármacos analgésicos centrais identificados a partir da morfina (*vide infra*). Inicialmente, Janssen e colaboradores objetivavam modular as propriedades analgésicas desta classe de derivados, introduzindo modificações moleculares na unidade *N*-substituída. Elegendo a anileridina (4.60) como protótipo, modificações moleculares foram introduzidas visando alterar as propriedades físico-químicas desta substância, de maneira a modular os efeitos centrais e o transporte através da barreira hematencefálica (Figura 4.26). Estudos sistemáticos de modificação molecular destes analgésicos centrais, a partir da inclusão de grupamentos lipofílicos no anel piperidínico, conduziram ao derivado propiofenônico



saquinavir
(4.57)



ritonavir
(4.58)

(4.61), precursor das butirofenonas neurolépticas, identificadas por homologação, das quais o haloperidol (4.59) foi o protótipo (Figura 4.26).

Cabe destacar que a unidade 4-hidroxi-4-fenila-piperidina, presente na estrutura do haloperidol (4.59), resultou da observação que o retroéster de derivados propiofenônicos (p. ex., 4.62), precursores, eram mais facilmente hidrolizados, conduzindo ao derivado hidroxilado em C-4 do anel piperidínico (p. ex., 4.63), que apresentava propriedades neurolépticas que predominavam sobre quaisquer outras atividades centrais (Figura 4.26). A introdução de grupos monovalentes em 4.62, levou ao desenho estrutural de 4.59.

O haloperidol (4.59) passou a ser empregado em cerca de 25% do total de pacientes psiquiátricos, substituindo o tratamento por eletrochoque, o que revolucionou a terapêutica das doenças mentais. Como fruto do impacto terapêutico da descoberta do haloperidol, foi criada a Janssen Research Foundation,[25] com sede em Beerse, na Bélgica, instituição de pesquisa responsável pela identificação de *cerca de* 100.000 compostos bioativos, até 1990. Deste espetacular esforço de pesquisa, foi descoberta, em 1994, a risperidona (4.64),[26,27] que representa uma nova geração de neurolépticos sintéticos, originada nas butirofenonas neuroativas (Figura 4.26).

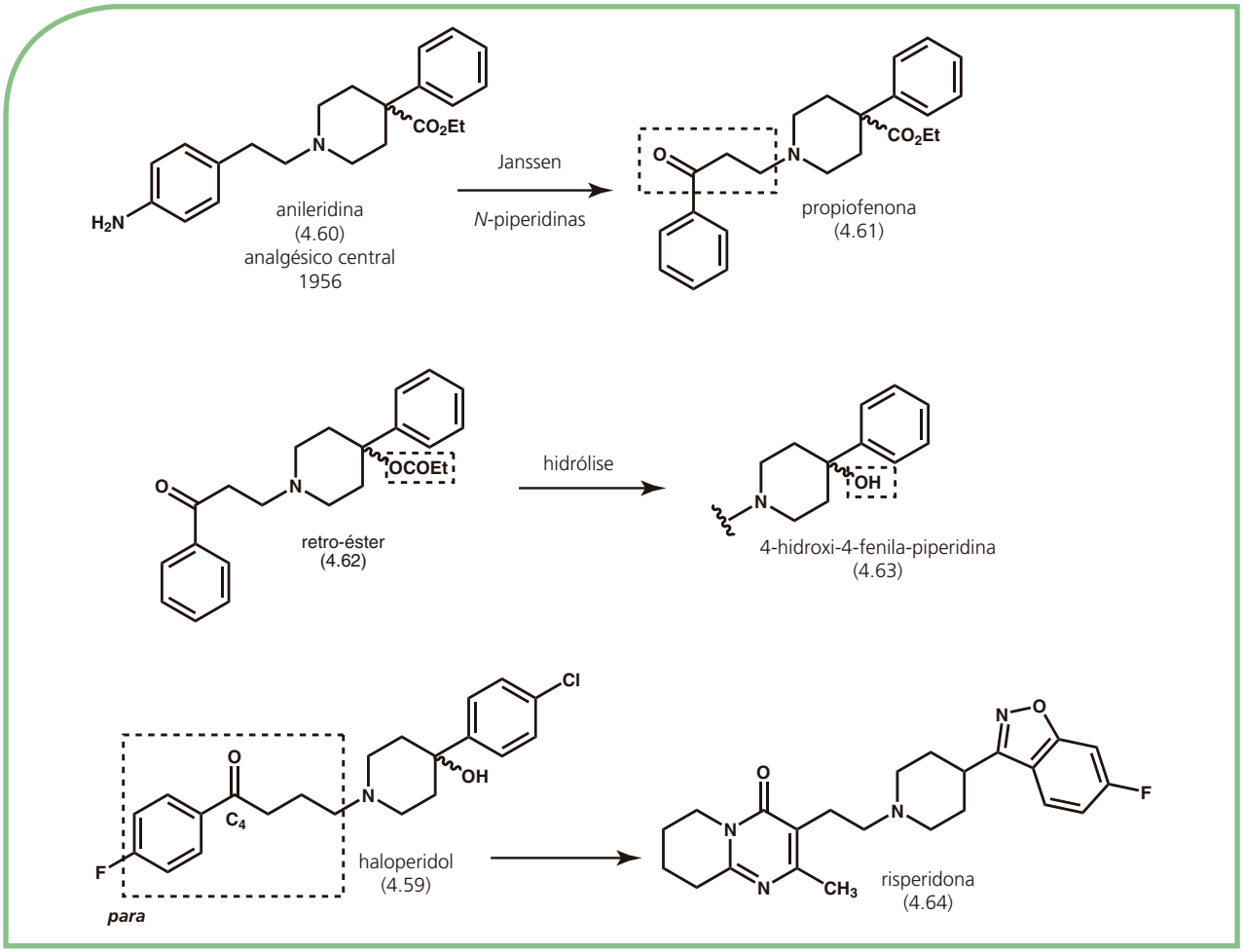


FIGURA **4.26** ▶ DESCOBERTA DO HALOPERIDOL (4.59) E DA RISPERIDONA (4.64).

NOVA GERAÇÃO DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS: LOSARTANA E ANÁLOGOS

Um exemplo a mais do planejamento racional na inovação terapêutica foi a descoberta da losartana (4.65, DUP753),[28] primeiro fármaco anti-hipertensivo a atuar como antagonista não peptoide, potente e seletivo de receptores do subtipo I da angiotensina II (AT_1).

Evidências clínicas indicavam que a modulação da atividade do sistema renina-angiotensina (SRA), que regula a pressão arterial a nível renal,[29] pelo bloqueio da atividade da angiotensina II ao nível de seu receptor ou impedindo sua formação por inibição da enzimática, resultava em resposta hipotensora eficaz. A angiotensina II é um octapeptídeo (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) vasoconstritor extremamente potente, bioformado a partir da angiotensina I pela ECA (Figura 4.18). Inibidores dessa enzima são efetivos para o tratamento da hipertensão (p. ex., captopril, enalapril, entre outros), já estudados anteriormente, neste capítulo. Entretanto, a ECA não é seletiva para a conversão de angiotensina I em angiotensina II, pois também degrada peptídeos como a bradicinina, envolvida no processo de regulação do sistema SRA. Dessa forma, acredita-se que os efeitos adversos típicos dos clássicos agentes inibidores da ECA, como acessos de tosse, sejam atribuídos ao acúmulo de bradicinina, favorecido pela inibição da ECA.

Considerando-se que a angiotensina II atua ao nível de biorreceptores específicos (p. ex., AT_1 e AT_2), uma abordagem terapêutica vantajosa, em relação à inibição da ECA, para o tratamento da hipertensão, compreende o desenvolvimento de antagonistas de receptores de angiotensina II, não peptoides, capazes de apresentar atividade hipotensora quando administrados por via oral.

A losartana (Cozaar®, 4.65)[30] é um derivado imidazólico funcionalizado, que foi desenvolvido pelos laboratórios Merck como potente antagonista do subtipo 1 dos receptores da angiotensina II, lançado na Suécia com o nome comercial de Cozaar®. Este fármaco inovador foi estruturalmente desenhado para ser administrado em baixa dose única diária, sem provocar a tosse que caracteriza os efeitos colaterais dos inibidores da ECA, previamente relatados. Ademais, a losartana (4.65, Figura 4.27) foi o primeiro fármaco a apresentar o anel tetrazola em sua estrutura,[31] mimetizando a função ácido carboxílico (Figura 4.27).*

Cabe mencionar que, de forma geral, os fármacos se originam de compostos-protótipos que possuem estruturas químicas mais simples, com menores peso molecular e biodisponibilidade. A Figura 4.28 descreve a gênese da losartana (4.65) a partir de seu protótipo inicial S-8307 (4.66), primeiro derivado imidazólico funcionalizado reconhecido pelos receptores da angiotensina surgido após estudos de ensaios cegos robotizados (HTS – *high throughput screening*) com série de compostos imidazólicos funcionaliza-

* Esta relação estrutural é um tipo de bioisosterismo não clássico que será estudado no Capítulo 8.

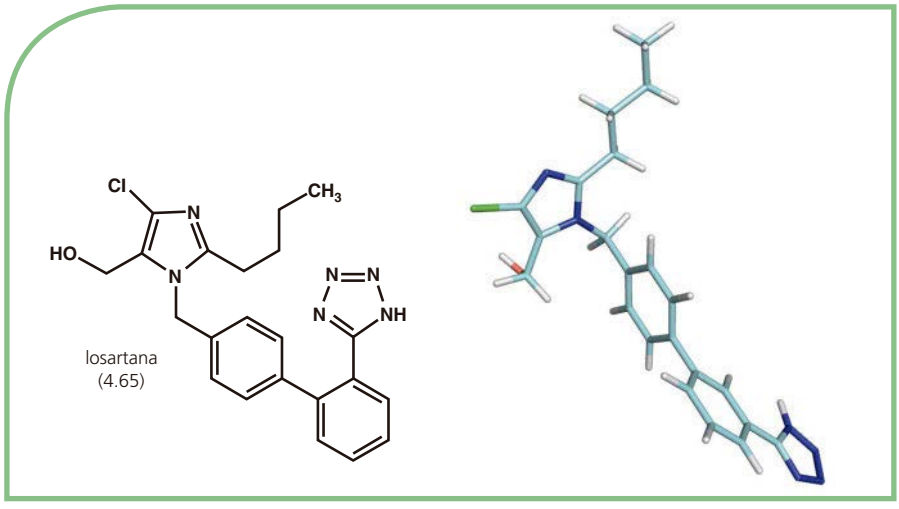


FIGURA **4.27** ▶ VISÃO BI E TRIDIMENSIONAL DA LOSARTANA (4.65).

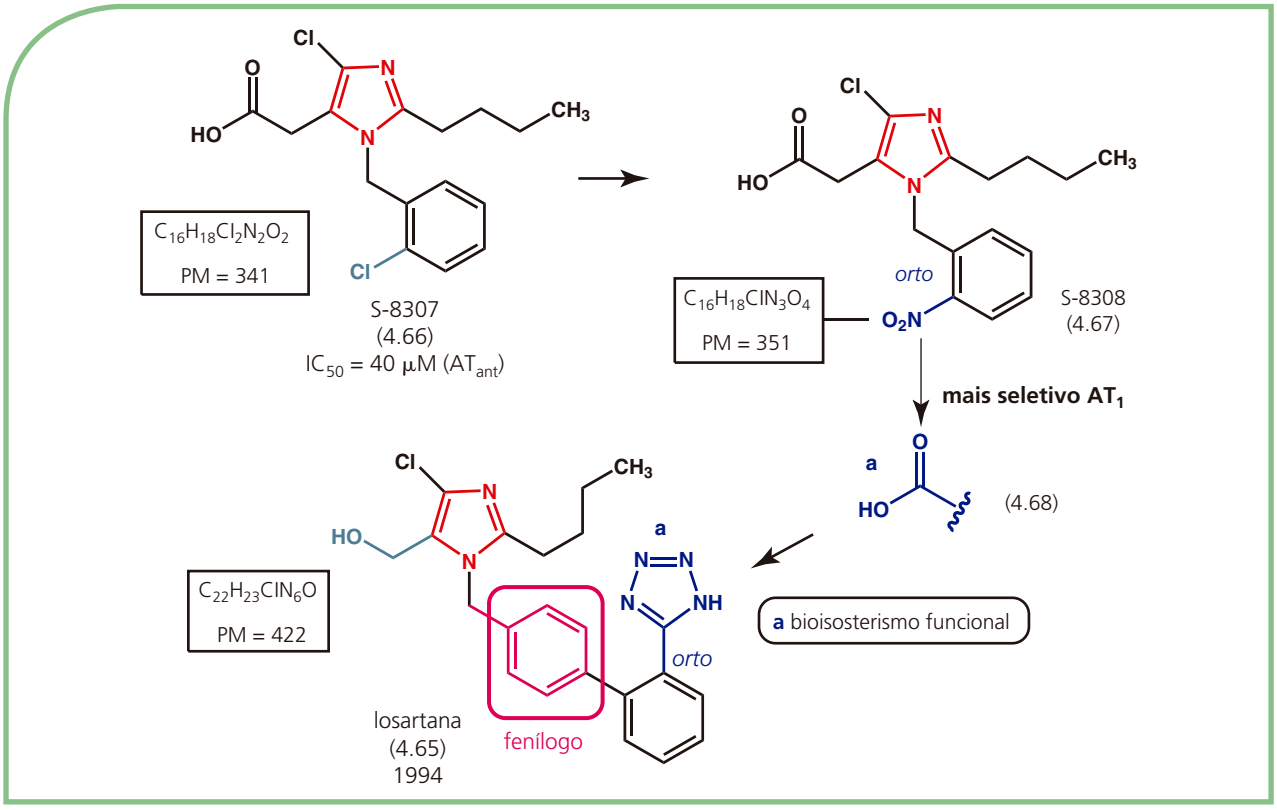


FIGURA **4.28** ▶ GÊNESE DO LOSARTANA (4.65) INDICANDO A CRESCENTE DO PESO MOLECULAR DESDE O PROTÓTIPO INICIAL S-8307(4.66).

dos, realizados em 1988. Este *hit* 4.66 de peso molecular 341 unidades de massa atômica (u.m.a.) mostrou-se não seletivo e teve o substituinte cloro da posição *orto* do fragmento *N*-benzílico trocado pelo grupamento *orto*-nitro (4.67) que apresentou frágil seletividade pelo subtipo 1 dos receptores de angiotensina. Estudos subsequentes de otimização deste ligante levaram ao protótipo ácido imidazolilacético nitrofuncionalizado (4.68), que originou, posteriormente, o derivado hidroximetilado correspondente, que resultou na losartana (4.65) de peso molecular 422 u.m.a.

Conforme ilustrado na Figura 4.29, o losartana (4.65) é um homólogo fenilado (i.e., fenílogo) do protótipo inicial, que teve a função nitroaromática trocada por ácido carboxílico e subsequentemente por um anel tetrazólico, isostéro funcional de ácido carboxílico. A avaliação das propriedades farmacocinéticas e estudos de metabolismo deste primeiro fármaco da classe indicaram uma modesta biodisponibilidade (cerca de 25 a 30%), possivelmente devido à presença da hidroxila primária na posição 5 do seu núcleo imidazólico. Alguns poucos anos após, surgiu a valsartana (4.69) (Figura 4.29), não apresentando em sua estrutura nenhuma hidroxila vulnerável ao efeito de primeira passagem.

Observa-se na Figura 4.30 que os antagonistas de AT_1 lançados no mercado subsequentemente têm peso molecular (PM) e coeficiente de partição óleo/água crescentes, de forma a assegurar propriedades farmacocinéticas mais adequadas ao seu emprego por via oral com melhor padrão de biodisponibilidade. Pode-se constatar que os fármacos *me-too* (cópias terapêuticas de um primeiro fármaco inovador) geralmente têm PM e Log P otimizados em relação ao protótipo.

A losartana (4.65), fármaco pioneiro desta classe, representou uma importante inovação terapêutica e foi lançado em 1994, fruto de um projeto de pesquisas que se iniciou em 1982, na DuPont, e provocou, em 1991, a formação da *joint-venture* DuPont Merck Pharmaceutical Co. Durante os estudos que levaram à descoberta do losartana (4.65), foi possível determinar as caracteristícas estruturais das formas tautoméricas do sistema

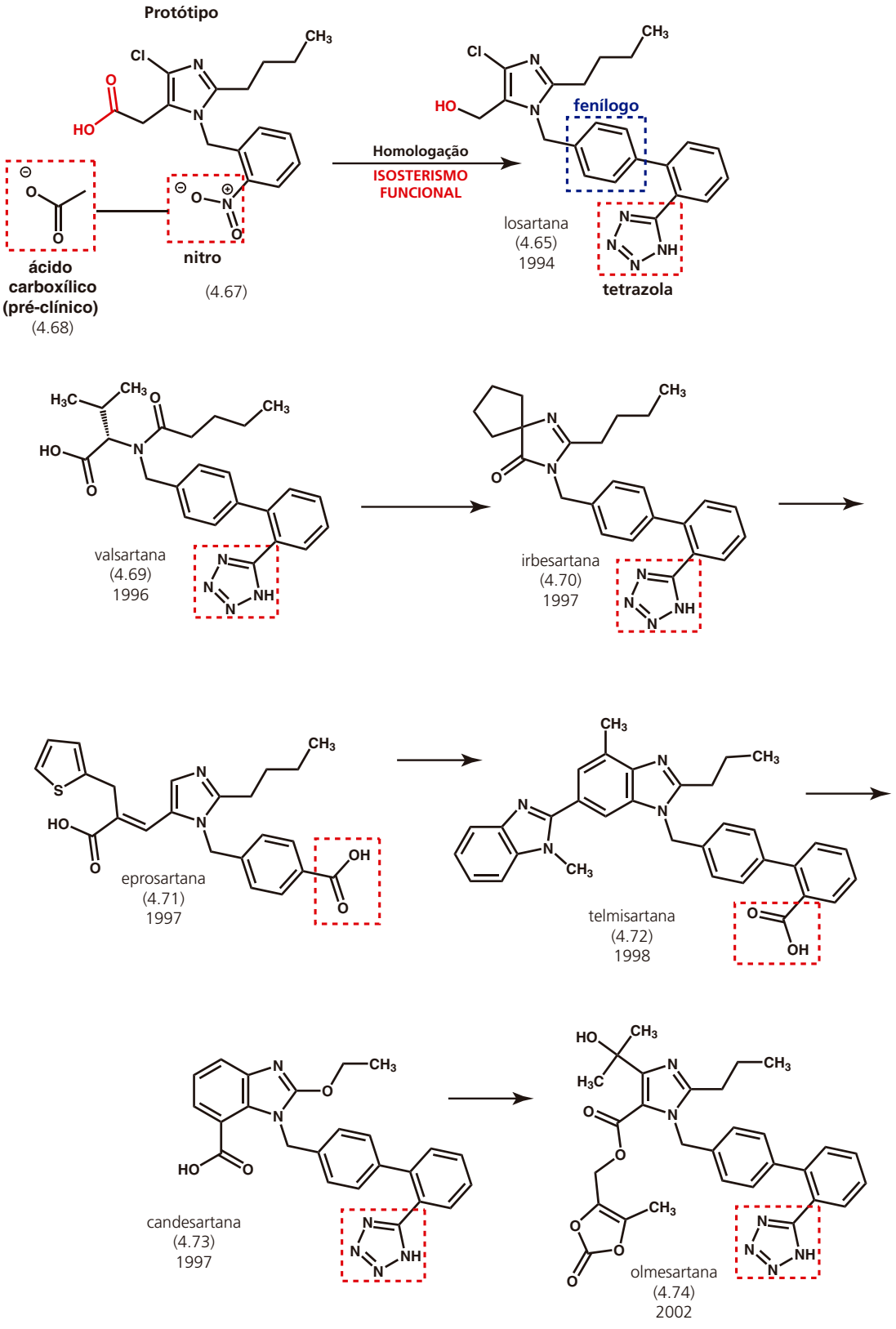


FIGURA **4.29** ▶ FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II.

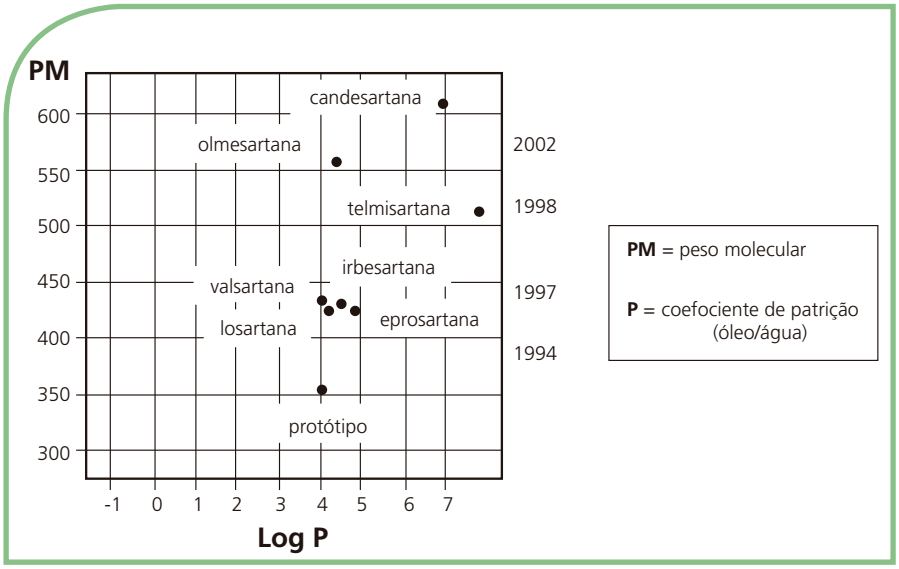
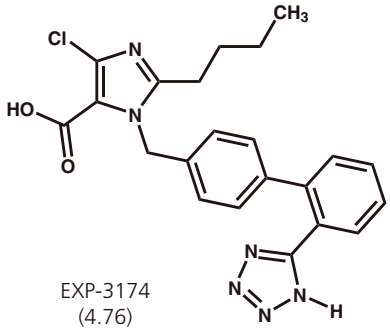


FIGURA 4.30 ▶ PESO MOLECULAR E LOG P DOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES AT_1 INDICANDO OS ANOS DE SEUS RESPECTIVOS LANÇAMENTOS.

tetrazola, isóstero da função ácido carboxílico, e identificar variações nas distâncias entre os tautomêros (Figura 4.31). Estudos por modelagem molecular indicaram que a distância contida entre o átomo de hidrogênio ácido do sistema tetrazólico e o átomo de carbono conectado ao anel variava de 2,6 a 3,7 Å, enquanto, no isóstero ácido carboxílico (4.75), a distância equivalente era de 2,2 Å (Figura 4.32). Essa diferença sugeria que uma das formas poderia apresentar maior afinidade do que a outra, como ligante do biorreceptor-alvo. Outrossim, os estudos do metabolismo de derivados tetrazólicos, estruturalmente relacionados, indicaram que o núcleo tetrazólico, contrariamente ao que se observara até então, sofria **efeito de primeira passagem** hepático, formando conjugados com o ácido glicurônico, que predominavam sobre os conjugados envolvendo a hidroxila do tipo benzílica presente na molécula da losartana (4.65).



EXP-3174
(4.76)

A despeito desta metabolização inesperada, a losartana (4.65) teve sua estrutura planejada de maneira a assegurar uma vida-média na biofase capaz de permitir a posologia pretendida de uma única dose diária.

Aproximadamente 15% da dose administrada de losartana (Cozaar®, 4.65) são convertidas ao metabólito ativo EXP-3174 (4.76), por ação oxidativa do CYP2C9 e CYP3A4 sobre a subunidade álcool "benzílico", gerando o ácido carboxílico correspondente (4.76). Este metabólito é um antagonista não competitivo de receptores AT1, com potência de 10 a 40 vezes superior à losartana (4.65), e tempo de meia-vida plasmática de seis a nove horas. Além do metabólito ativo (p. ex., EXP-3174), são detectados metabólitos inativos, incluindo dois principais formados por hidroxilação

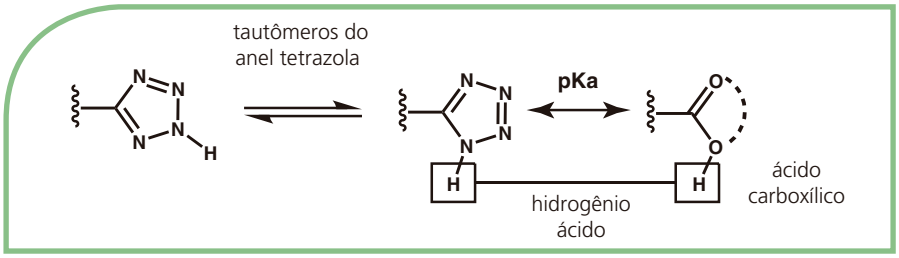


FIGURA 4.31 ▶ TAUTOMERIA DO ANEL TETRAZOLA E SUA RELAÇÃO ISOSTÉRICA COM A FUNÇÃO ÁCIDO CARBOXÍLICO.

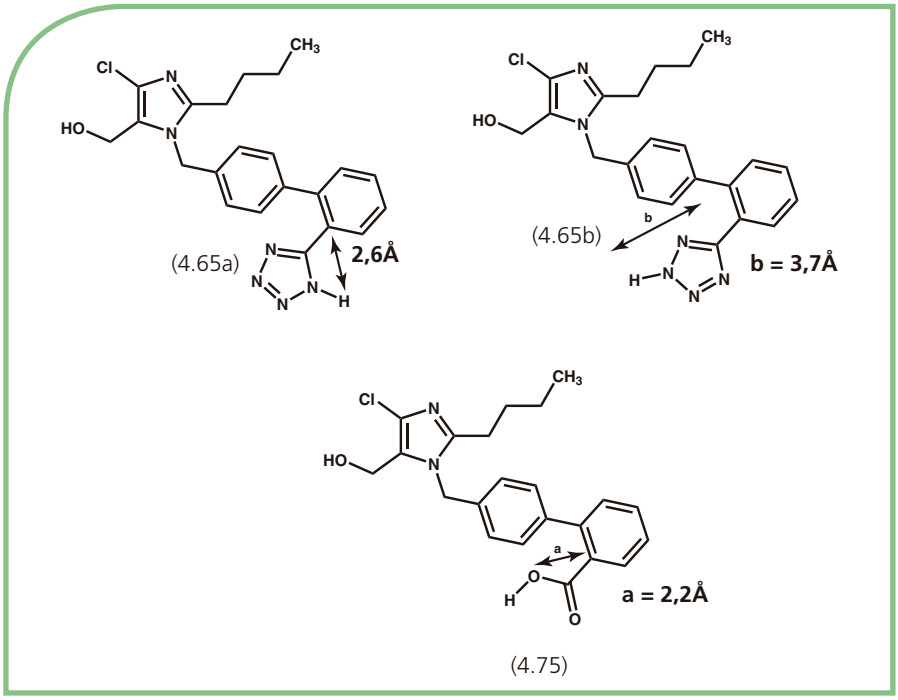


FIGURA **4.32** ▶ DISTÂNCIAS INTRAMOLECULARES DOS TAUTÔMEROS TETRAZÓLICOS DA LOSARTANA (4.65) E DO ISÓSTERO ÁCIDO CARBOXÍLICO (4.75).

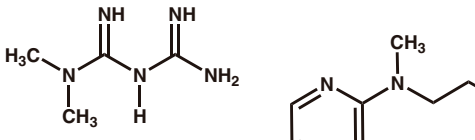
da cadeia lateral butílica e um metabólito secundário mediante formação de um glicuronídeo em *N*-2 do núcleo tetrazólico.

NOVOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ATIVOS POR VIA ORAL: SAXAGLIPTINA

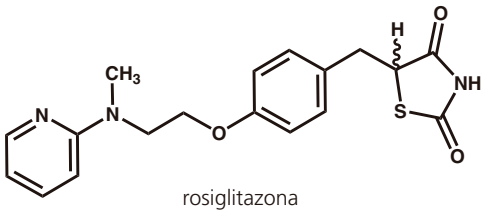
A prevalência do diabetes representa nos países ocidentais importante desafio para a saúde pública. É uma doença progressiva de altos índices de morbidade e mortalidade, estando classificada como doença crônica não transmissível pela Organização Mundial de Saúde. No Brasil, as autoridades, sensibilizadas pelos índices da doença entre adolescentes, adotaram medidas de controle nos produtos comercializados em cantinas escolares entendendo ser uma forma de se reduzir seu surgimento na população adulta.

Diversos recursos terapêuticos existem para seu controle, como supressores de glicose hepática, representado pela metformina (4.77), derivado da classe da biguanida; fármacos indutores da produção de insulina, como várias sulfonilureias; inibidores da absorção de glicose e sensibilizadores de insulina, como os compostos tiazolidinedionas, representados pela rosiglitazona (4.78) e pioglitazona (4.79).

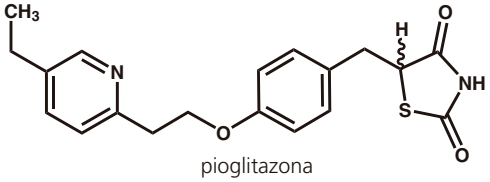
Essas opções terapêuticas administradas por via oral apresentam efeitos adversos variados e, em alguns pacientes, reduzem ou impedem seu uso continuado. Recentes estudos indicaram que o controle da incretina, peptídeo relacionado ao glucagon (GLP-1), com 30 aminoácidos, secretado pelas células-L da mucosa intestinal em resposta à estimulação do glucagon, está envolvido no controle endógeno da taxa de glicose plasmática (Figura 4.33).



metformina
(4.77)



rosiglitazona
(4.78)



pioglitazona
(4.79)

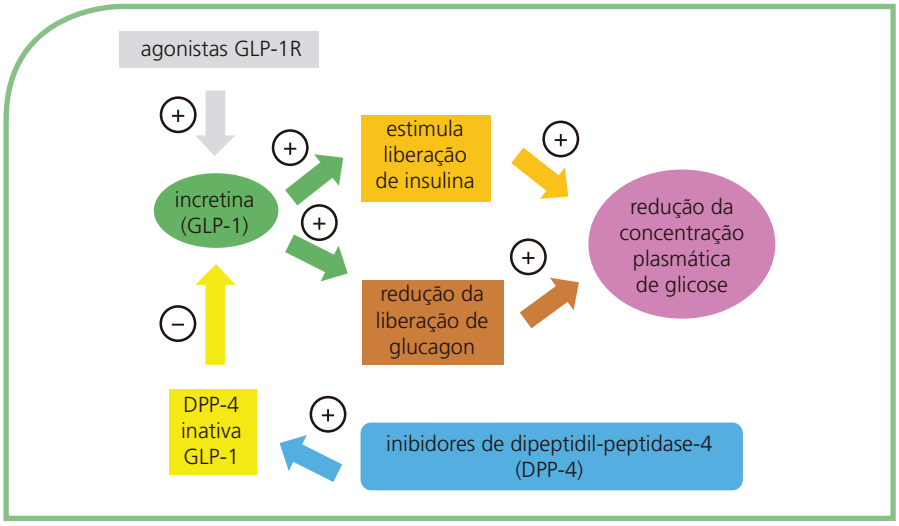


FIGURA 4.33 ▶ PAPEL DA GLP-1 E DPP-4 NO CONTROLE DA TAXA DE GLICOSE.

Pode-se concluir, pela Figura 4.33, que agonistas de receptores de GLP-1 podem ter efeitos consequentes no controle da glicose. Esforços de diversos laboratórios de pesquisa neste sentido não lograram sucesso na identificação de algum composto-protótipo, ativo por via oral, capaz de indicar esta alternativa de controle da glicose plasmática como útil para o tratamento do diabetes. Alguns agentes ativos por este mecanismo têm sido estudados para uso no diabetes tipo 2, embora exijam administração parenteral.

Pelo mostrado na Figura 4.33, observa-se que a dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) inativa o GLP-1, o que resulta na perda do controle da taxa plasmática de glicose. Portanto, inibidores de DPP-4 representam importante alternativa no tratamento do diabetes tipo 2. Inúmeras empresas farmacêuticas que inventam fármacos dedicam importantes esforços de pesquisa na busca desse tipo de inibidor, representado pela saxagliptina (Onglyza®) (4.80), lançado nos EUA em 2009, pela Bristol-Myers Squibb (BMS). Este fármaco foi desenvolvido de forma racional, aplicando-se estratégias clássicas da química medicinal.

Em fins da década de 90, se inicia na BMS um programa de pesquisa para identificar novos inibidores de DPP-4. A partir de dados disponíveis na literatura, havia a possibilidade de se terem inibidores reversíveis ou irreversíveis de DPP-4, e os pesquisadores da BMS optaram pelo desenho de novos inibidores reversíveis, admitindo que poderiam apresentar menos eventuais efeitos adversos do que compostos atuando como inibidores irreversíveis. Esta presunção fundamentava-se na possibilidade de que inibidores irreversíveis exigiam elevado nível de seletividade para a protease desejada, podendo, portanto, representar um complicador no planejamento estrutural dos novos compostos desejados. Dessa forma, compostos pirrolidínicos (4.81) ou isósteros tiazolidínicos (4.82) apresentando um fragmento isoleucina (Figura 4.34) haviam sido relatados por pesquisadores da Novartis com ativos *in vitro* sobre a DPP-4 na faixa nM. Estes compostos inspiraram Jenking e colaboradores do Ferring Research Institute, Southampton, Inglaterra, a obterem derivados cianopirrolidínicos (4.83 e 4.84) também ativos na mesma faixa de concentração (i.e., Ki [DPP-4] cerca de 2,0 nM), embora com melhor perfil de solubilidade (Figura 4.34).

Estes derivados ativos 4.83 e 4.84 apresentaram baixa estabilidade química, dependente da conformação da cadeia (Figura 4.35). A conformação *anti* (4.84b; Figura 4.35) em relação aos grupamentos amina primária e a carbonila da amida favorece a formação de sistemas cíclicos formados a partir do ataque nucleofílico da amina sobre o carbono **sp** da nitrila, levando à imina transiente que produz o derivado dicarbonilado mostrado na Figura 4.35. Estes compostos mostram-se inativos em bioensaios *in vitro* sobre a DPP-4. O desafio colocado pelos pesquisadores da BMS foi definir qual tipo de substituinte poderia ser introduzido no sistema pirrolidínico de maneira a alterar favoravelmente o equilíbrio

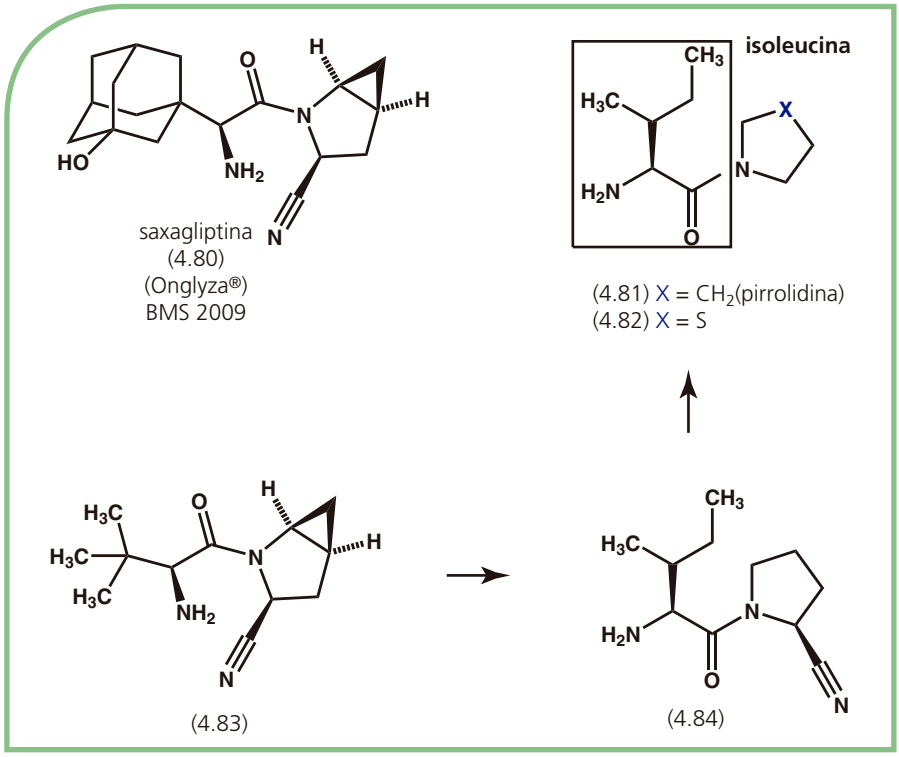


FIGURA **4.34** ▶ GÊNESE DOS DERIVADOS CIANOPIRROLIDÍNICOS **4.83** E **4.84.**

conformacional destes derivados cianopirrolidínicos em favor do rotâmero *syn* (4.84a; Figura 4.35) que não tem a conformação favorável à ciclização.

Após diversas tentativas, os pesquisadores da BMS, liderados por J. A. Robl e L. G. Hamann, observaram que a introdução de uma subunidade ciclopropila, levando

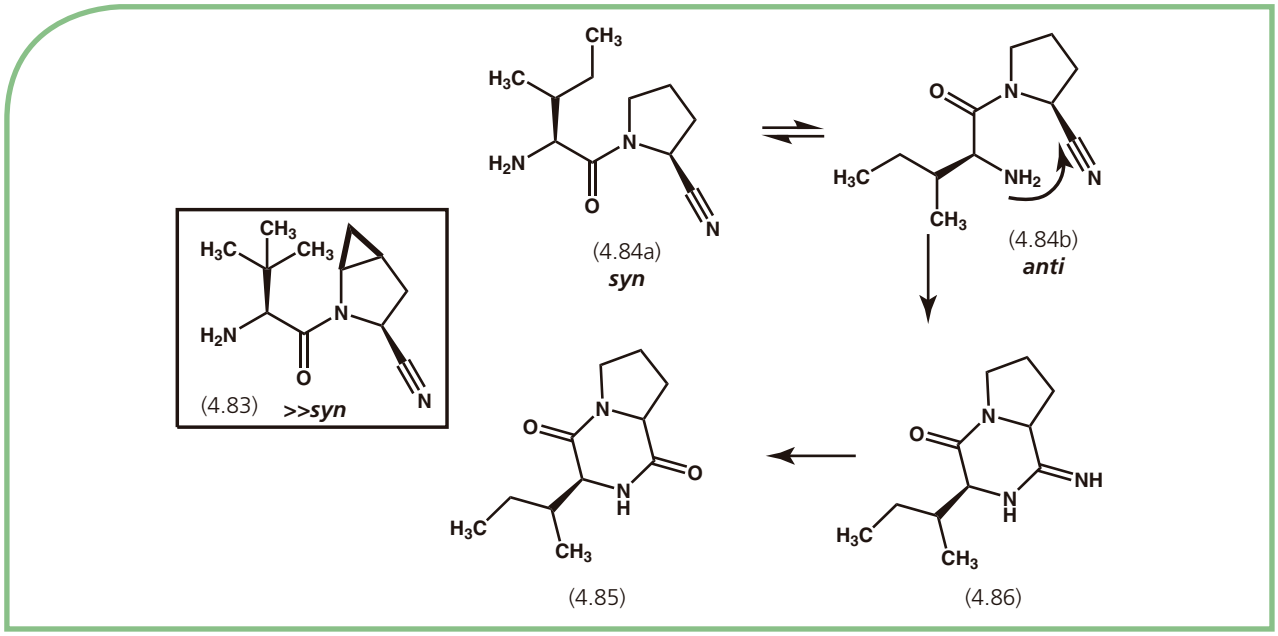
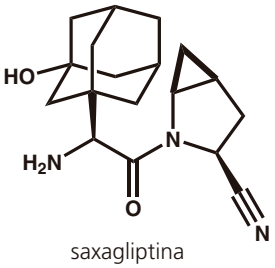


FIGURA **4.35** ▶ CICLIZAÇÃO DA CADEIA LATERAL DE **4.83**, DEPENDENTE DA CONFORMAÇÃO.



saxagliptina
(4.80)

ao sistema azabiciclo[3.1.0]hexano (4.83) (Figura 4.36), preservava a potência do efeito sobre a DPP-4 na faixa nM, não favorecia a ciclização nem mesmo do confôrmero *anti,* permitindo estabilidade superior a 42 horas melhor do que o análogo 4.87, que, embora mais potente, apresentava estabilidade de apenas cinco horas (Figura 4.36).

Estes resultados permitiram identificar o padrão azabiciclo[3.1.0]hexano para os derivados cianoamídicos ao qual pertence a saxagliptina (4.80) que resultou da substituição da subunidade hidrofóbica representada pelo grupamento *terc*-butila, introduzido no lugar da unidade *sec*-butila da isoleucina presente nos compostos iniciais, por novo sistema bicíclico, desta feita adamantila (4.88), que apresentou Ki = 0,9 nM em bioensaios de *binding* com DPP-4 (Figura 4.36). Investigações do metabolismo deste potente inibidor (4.88), que apresentou importante perfil de seletividade frente a diversas serino-proteases, permitiram identificar-se o metabólito ativo 4.80, saxagliptina, que apresentou Ki = 1,3 nM e melhor perfil de biodisponibilidade.

A invenção da saxagliptina (4.80) (Figura 4.37) representa a possibilidade de controle do diabetes tipo 2 por novas combinações terapêuticas aumentando a adesão ao tratamento por pacientes refratários aos agentes disponíveis até aqui. O Quadro 4.1 ilustra os inibidores de DPP-4 disponíveis atualmente no mercado.

PRODUTOS NATURAIS COMO PROTÓTIPOS: DOMESTICANDO MOLÉCULAS

Entre os produtos naturais de origem vegetal, observa-se ampla e diversa arquitetura molecular, como ilustram os terpenos, bioformados por rota biossintética geral comum, apresentando diversos centros esterogênicos e arranjos moleculares, possuindo apenas átomos de *C*, *H* e *O*. A espetacular diversidade molecular de padrões estruturais que se encontram nas distintas classes de produtos naturais como flavonoides, isoflavonoides, lignanas, neolignanas, glicosídeos, cumarinas, cromonas, isocromonas, quinonas, alca-

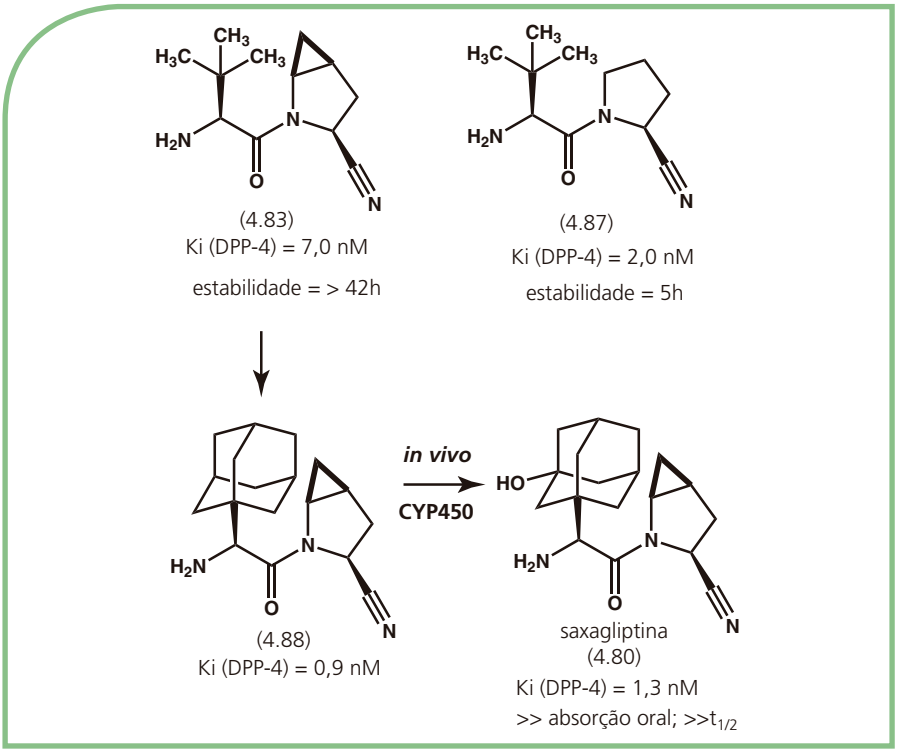


FIGURA **4.36** ▶ GÊNESE DA SAXAGLIPTINA (4.80).

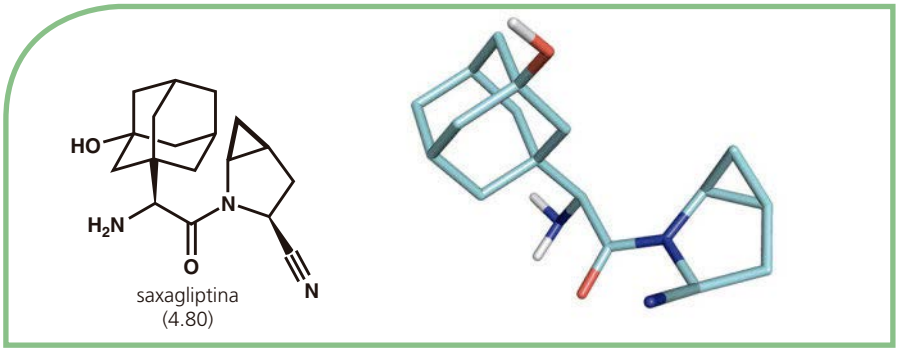


FIGURA **4.37** ▶ ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL DA SAXAGLIPTINA (4.80).

loides, entre outras, representam fonte inesgotável de modelos originais de arquitetura molecular enantiopura, como assinalava Pasteur em 1860: [...] *tous les produits des laboratoires sont à l'image superposable... au contraire tous les produits essentiels a la vie sont dyssimétriques* [...].

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

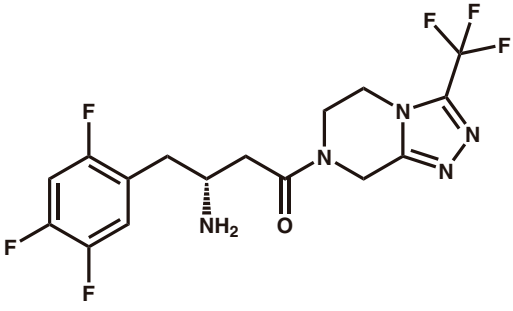
Um exemplo histórico, marcante da importância dos PN na gênese de fármacos foi a descoberta do ácido acetilsalicílico (AAS, 4.93) a partir da salicina (4.94), um glicosídeo natural de *Salix sp.,* derivado do ácido salicílico e encontrado no salgueiro (*Salicaceae*).[32] Este glicosídeo foi o protótipo-natural para a descoberta do AAS (4.93) (Figura 4.38), um fármaco centenário com importantes propriedades farmacoterapêuticas, empregado até hoje como analgésico, inclusive para uso pediátrico, com estrutura extremamente simples de apenas nove átomos de carbono.

A DESCOBERTA DA MEFLOQUINA

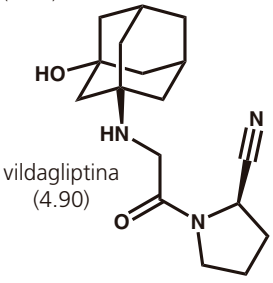
A quinina (4.95), um dos principais componentes da casca de *Cinchona officinalis,* que desde muito tempo atrás já era conhecida pelos ameríndios como antitérmico, foi o composto-protótipo para a descoberta de derivados antimalariais como a cloroquina (4.96)[33] e a mefloquina (4.97)[34,35] (Figura 4.39), entre outros.

Curiosamente, os primeiros antimaláricos descobertos possuíam em sua estrutura um sistema aza-heterociclíco, inicialmente acridínico (p. ex., quinacrina, 4.98) ou quinolínico (p. ex., 4.99), imitando aquele presente no protótipo natural (i.e., 4.95). Os derivados quinolínicos originais pertenciam à classe das 4-aminoquinolinas (p. ex., cloroquina, 4.96) ou 8-aminoquinolinas (p. ex., primaquina, 4.99).

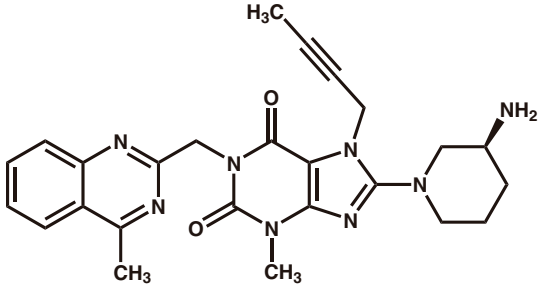
A mefloquina (Larian®, 4.97), um fármaco antimalárico que possui o sistema quinolínico, descoberto posteriormente, tem maior índice de



sitagliptina
(4.89)



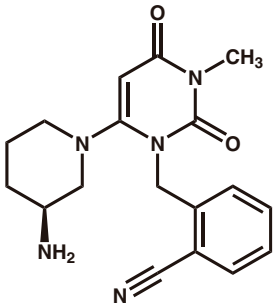
vildagliptina
(4.90)



linagliptina
(4.91)

QUADRO **4.1** ▶ INIBIDORES DE DPP-4 DISPONÍVEIS NO MERCADO

FÁRMACO (DPP-4 I)	EMPRESA (NOME)	ANO DE LANÇAMENTO
Sitagliptina (4.89)	Merck (Januvia®)	2006
Vildagliptina (4.90)	Novartis (Galvus®)	2007
Saxagliptina (4.80)	BMS (Onglyza®)	2009
Linagliptina (4.91)	Eli Lilly & Boehringer Ingelheim (Tradjenta®)	2011
Alogliptina (4.92)	Takeda Pharmaceutical	2013



alogliptina
(4.92)

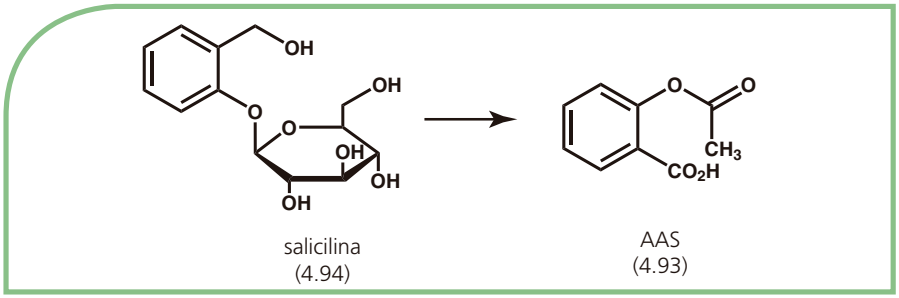


FIGURA 4.38 ▶ DESCOBERTA DO AAS (4.93) A PARTIR DO GLICOSÍDEO SALICINA (4.94).

similaridade estrutural com o protótipo natural (4.95), apresentando em sua estrutura o sistema quinolinil-piperidinometanol, oriundo do esqueleto rubano da quinina (Figura 4.40), substituído por dois grupamentos trifluormetila em C-2 e C-8. Esta substância foi descoberta no Instituto Walter Reed Army Institute of Research do exército americano, em Silver Spring, na área urbana de Maryland, em 1970, e, apesar de possuir dois sítios vulneráveis aos efeitos conjugativos do metabolismo de primeira passagem, a hidroxila benzílica e o grupamento amino secundário da subunidade piperidino-metanol, este derivado pôde ser administrado em uma única dose diária. Este aparente paradoxo metabólico, resulta da natureza β-hidroxilamina (p. ex., fragmento hidroxietilamina) presente na cadeia lateral da mefloquina (Figura 4.40), que por razões conformacionais protegem os sítios vulneráveis ao metabolismo que participam de ligações-H intramoleculares, enquanto a presença dos substituintes trifluormetila em C-2 e C-8 do sistema quinolínico protege o átomo de nitrogênio deste anel e assegura à mefloquina (4.97) o tempo de vida-média adequado à posologia estratégica desejada.

A DESCOBERTA DA MEPERIDINA

Da mesma forma, a morfina (4.100), poderosa substância hipnoanalgésica, foi o protótipo natural dos derivados analgésicos centrais da classe 4-fenilpiperidinícos, à qual pertence a meperidina (4.101), desenvolvidos por **simplificação molecular** da morfina (Figura 4.41). A estrutura da meperidina (4.101)[36] caracteriza-se pela presença de um sistema piperidínico (Figura 4.41), contido na morfina (4.100), com o carbono C-4 quaternário, ligado a um anel benzênico, de modo similar àquele existente na morfina.

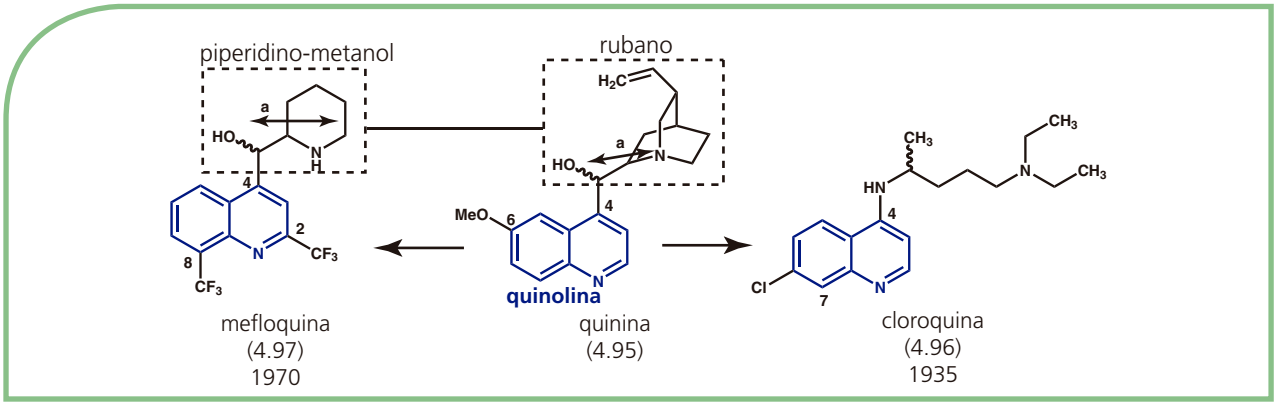
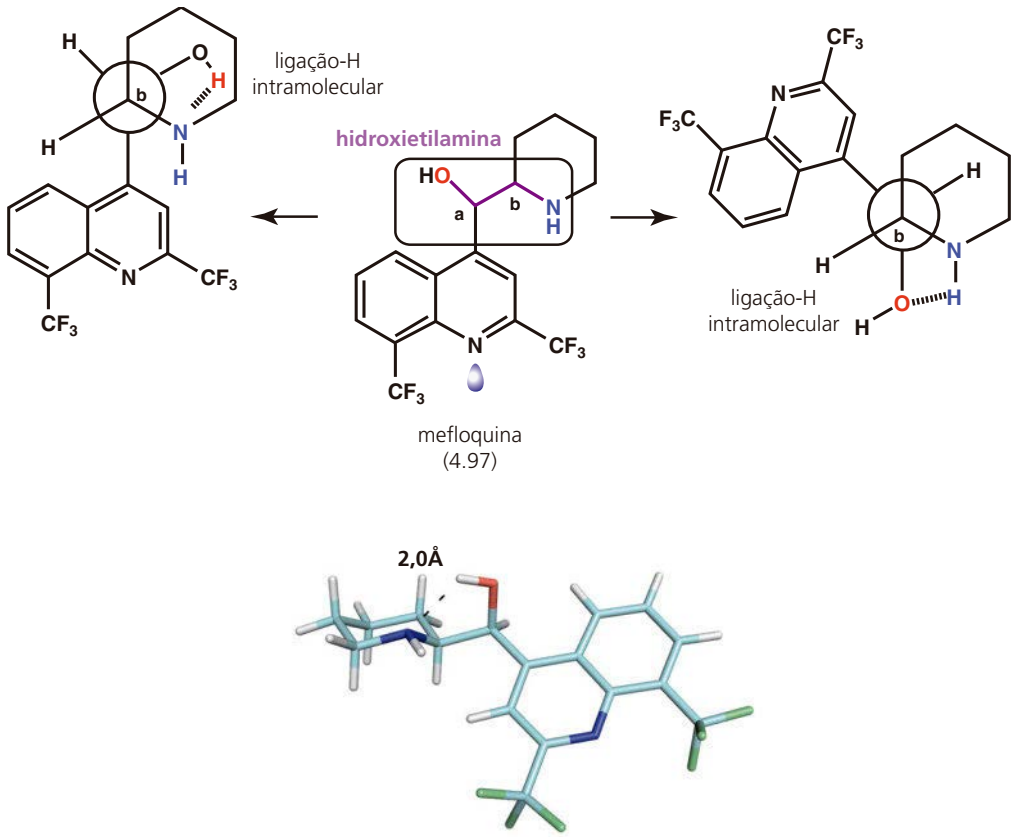


FIGURA 4.39 ▶ QUININA (4.95) COMO PROTÓTIPO DOS ANTIMALÁRICOS CLOROQUINA (4.96) E MEFLOQUINA (4.97).

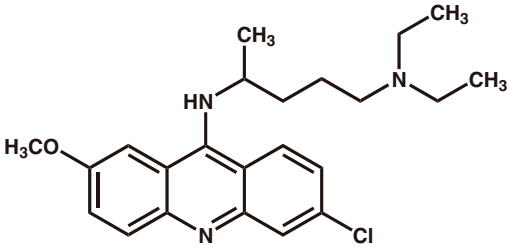


mefloquina
(4.97)

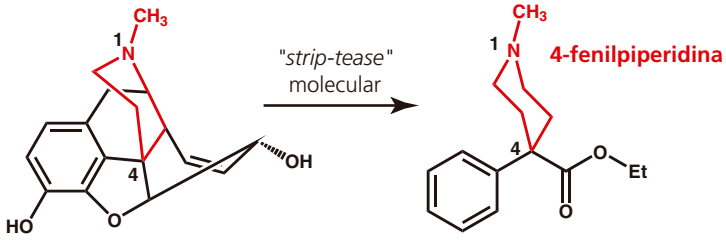
FIGURA **4.40** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DA MEFLOQUINA (4.97) INDICANDO AS CONFORMAÇÕES ENVOLVIDAS NA FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES-H INTRAMOLECULARES E SUA ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL.

ANÁLOGOS DA PODOFILOTOXINA: DESCOBERTA DO ETOPOSIDO

O etoposido (4.102), um derivado glicopiranosídico com propriedades anticâncer, particularmente útil para o tratamento de tumores de prostáta e carcinomas pulmonares, foi obtido por singela modificação estrutural da podofilotoxina (4.103), isolada de *Podophyllum peltatum* e de *P. emodi*, que apresentava modestas propriedades carcinostáticas (Figura 4.42). Este



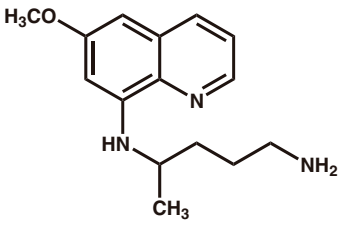
quinacrina
(4.98)



morfina
(4.100)

meperidina
(4.101)

FIGURA **4.41** ▶ ESTRATÉGIA USADA PARA A DESCOBERTA DA MEPERIDINA (4.101) A PARTIR DA MORFINA (4.100).



primaquina
(4.99)

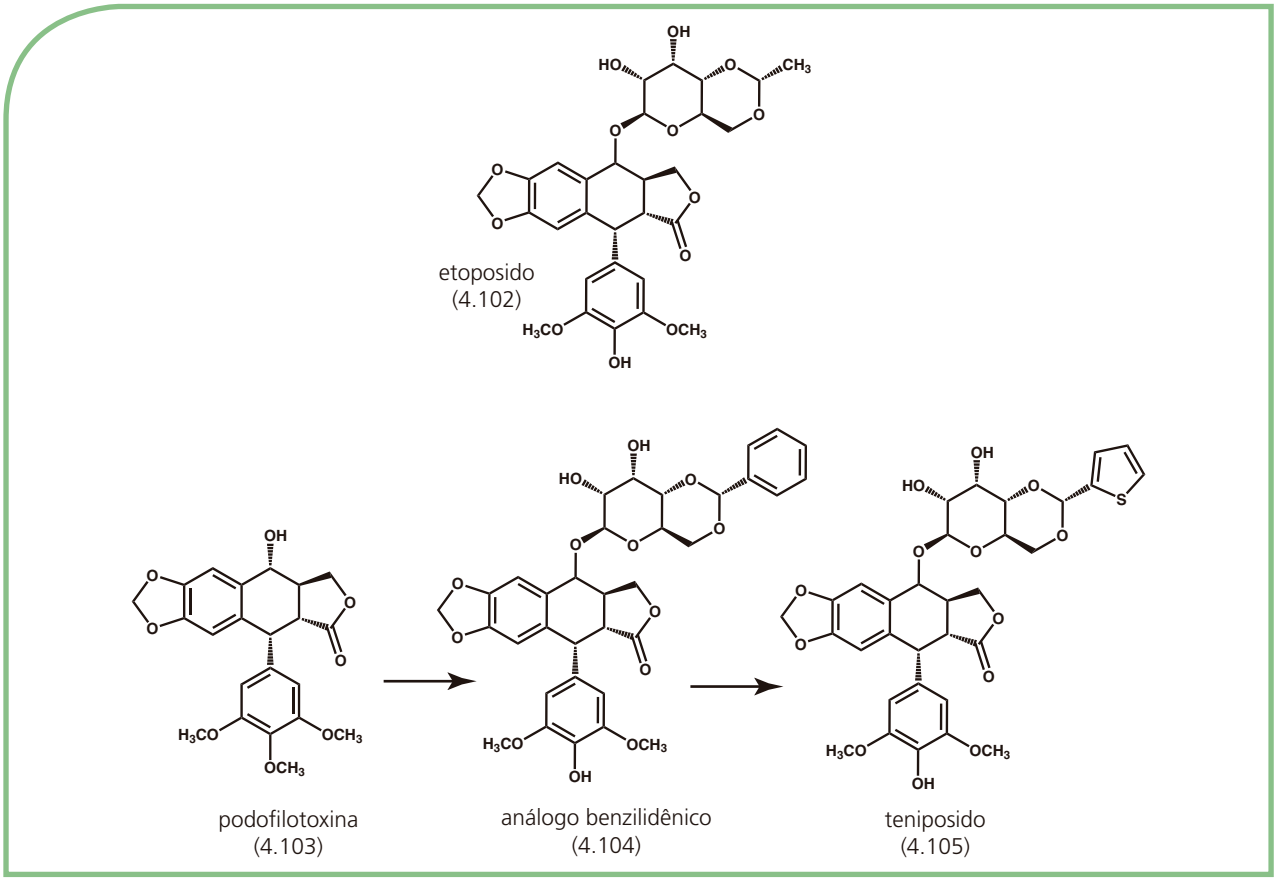


FIGURA **4.42** ▶ DESENVOLVIMENTO DO ETOPOSIDO (4.104) A PARTIR DA PODOFILOTOXINA (4.105).

fármaco (4.102) foi descoberto nos laboratórios Sandoz, em Basel, Suíça,[37] no âmbito de um programa de modificação estrutural da podofilotoxina (4.103). Após vários análogos hemissintéticos terem sido preparados a partir do glicosídeo da podofilotoxina – por tratamento com diversos aldeídos, visando o aumento da estabilidade química por meio da inserção de unidades glicosídicas ligadas à hidroxila benzílica de 4.103, foram identificadas várias substâncias ativas em tumores experimentais de ratos, destacando-se o derivado identificado como glicosídeo benzilidênico da 4'-demetil-epipodofilotoxina (4.104). Foram preparados dezenas de outros glicosídeos modificados, tendo sido identificado o teniposido (4.105), análogo tiofênico de 4.104, como o mais promissor. Esta substância, inativa por via oral, pôde ingressar no mercado, em 1976, para tratamento de reticulossarcomas. Curiosamente, o produto obtido pela condensação do glicosídeo da podofilotoxina com o acetaldeído (i.e., 4.102) havia sido preparado dez meses antes do teniposido (4.105, Figura 4.42), e ensaios demonstraram que esta substância, embora menos potente do que o derivado tiofênico (4.105), apresentava-se ativa por via oral, o que fez com que a Sandoz lançasse o etoposido (4.102), suplantando o teniposido (4.105).

A DESCOBERTA DO CROMOGLICATO DE SÓDIO

A importante descoberta das propriedades antiasmáticas de derivados oxo-cromenos como o cromoglicato de sódio (4.106)[33] originou-se na quelina (4.107) (Figura 4.43), derivado furanocromônico natural, isolado da planta egípcia *Ammi visnaga,* que teve sua estrutura elucidada na Universidade de Viena, em 1938. O emprego da planta no alívio de cólicas foi proscrito, pois seu princípio ativo, a quelina (4.107), por via oral, provocava náuseas e vômitos, além de outros sintomas. Todavia, esta substância foi o protótipo-

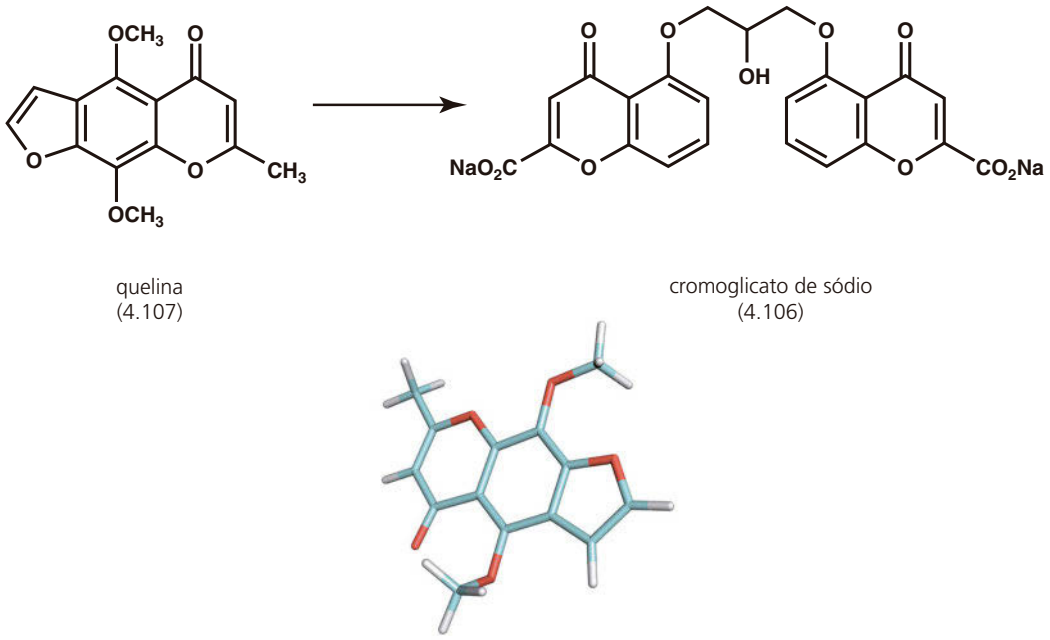


FIGURA **4.43** ▶ DESCOBERTA DO CROMOGLICATO DE SÓDIO (4.106) A PARTIR DO PRODUTO NATURAL QUELINA (4.107) CUJA ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL ESTÁ ILUSTRADA.

-natural, com padrão molecular benzofurânico, para derivados sintéticos com atividade músculo relaxante.

Nos anos 50, Camille Beaudet e Bun H. Phuc, na Bélgica, sintetizaram uma centena de análogos da quelina (4.107) identificando a benzarona (4.108), derivado benzofurânico funcionalizado, também encontrado na planta, que reproduziu os efeitos musculorrelaxantes e bronquiorrelaxantes que justificavam o uso da planta. Esta substância sintética ingressou no mercado como antiespasmódico e originou a benziodarona (4.109, Figura 4.44),[38] que foi usada na Europa como dilatador coronário para o tratamento da angina. Ela foi posteriormente retirada de uso por provocar severos quadros de icterícia, e análogos com o grupamento fenol protegido conduziram à descoberta da amiodarona (4.110, Figura 4.44),[39,40] indicada para tratamento de arritmias cardíacas.

Em 1955, laboratórios ingleses também se dedicaram à obtenção de análogos sintéticos da quelina (4.107), desta feita contendo o sistema benzofurânico, identificado no produto natural, mas apresentando uma função ácida, visando seu emprego como broncodilatadores. Estas modificações levaram, posteriormente, à descoberta, em 1965, do cromoglicato de sódio (4.106) por Roger Edward Altounyan Collingwood (1922-1987), médico e farmacologista de etnia armênia que foi pioneiro no uso de cromoglicato de sódio para a asma. (Figura 4.43). Este derivado biscromânico sintético foi aprovado para uso clínico na formulação em aerossol, indicado no tratamento da asma alérgica, e atua, presumivelmente, ao nível de citocinas moduladoras da liberação de histamina e do transporte de Ca^{+2} em células pulmonares.

A DESCOBERTA DA ARTEMISININA E ANÁLOGOS ANTIMALÁRICOS

A artemisinina (4.111),[41] agente antimalarial isolado de *Artemisia annua*, planta conhecida e empregada na medicina chinesa há longo tempo, é um outro exemplo marcante da diversidade química da natureza. Este terpeno pentaoxigenado de estrutura complexa possui características estruturais particulares como a presença de uma função endoperóxido cíclica, envolvida em um cetal, que caracteriza a subunidade trioxânica

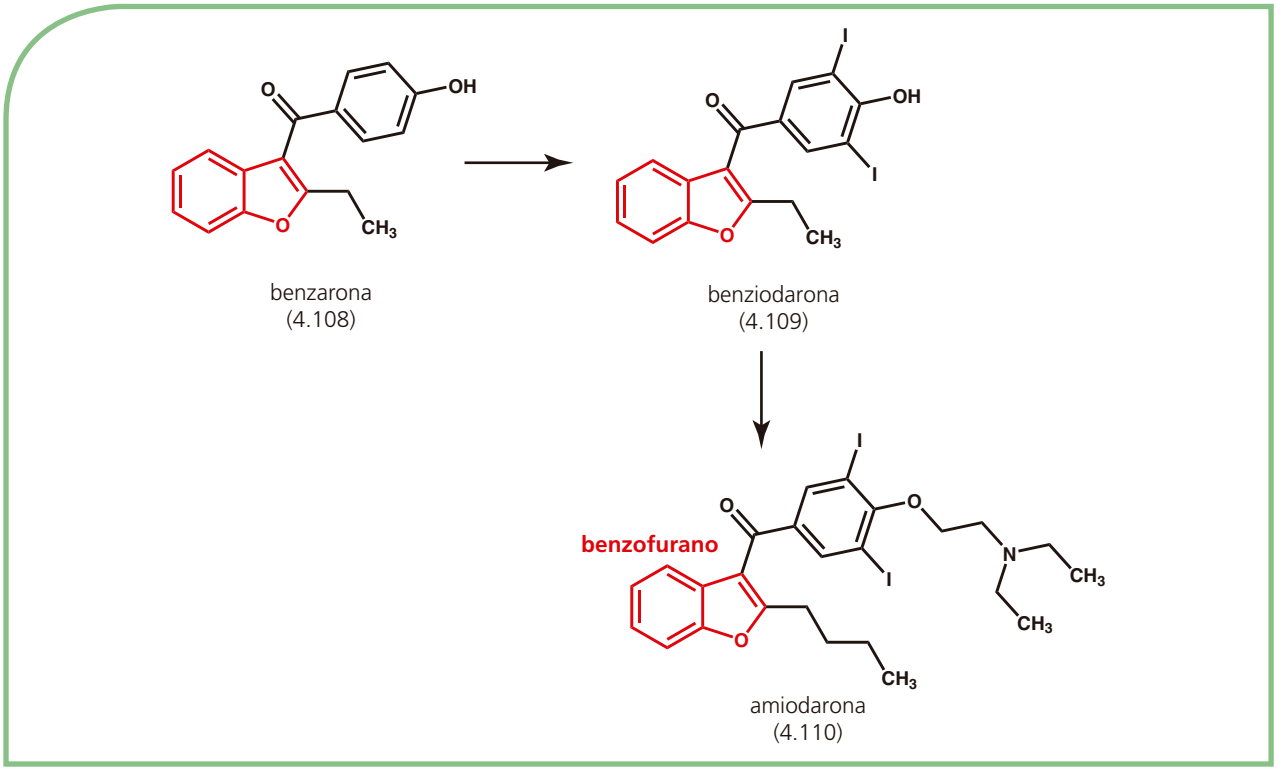


FIGURA **4.44** ▶ DESCOBERTA DA AMIODARONA (4.110) A PARTIR DOS PROTÓTIPOS BENZARONA (4.108) E BENZIODARONA (4.109).

(Figura 4.45). A presença da unidade trioxânica na artemisinina foi relacionada aos seus efeitos antimaláricos que decorrem de interação da unidade peroxídica de 4.111 com a hemina do protozoário envolvendo o Fe(III).[42-44]

A artemisinina (4.111) é um importante composto-protótipo natural para o tratamento da malária.[45] Suas propriedades farmacocinéticas, inadequadas ao uso terapêutico, e sua pobre solubilidade motivaram esforços para se "domesticar" esta estrutura-protótipo por meio da síntese de diversos análogos modificados, como ilustrado pelo "arte-éter"(artemotil) (4.112)[46] (Figura 4.46).

Os trabalhos sintéticos realizados, em grande parte pelo Professor Gary H. Posner e colaboradores[47-49] da Universidade John Hopkins, EUA, permitiram a identificação da **subunidade farmacofórica** contida no sistema trioxânico como essencial à atividade observada contra cepas do *Plasmodium,* e conduziram à obtenção de substâncias ativas

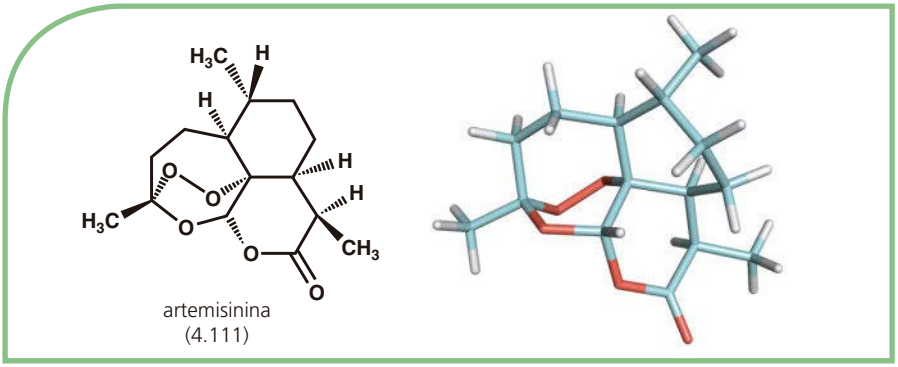
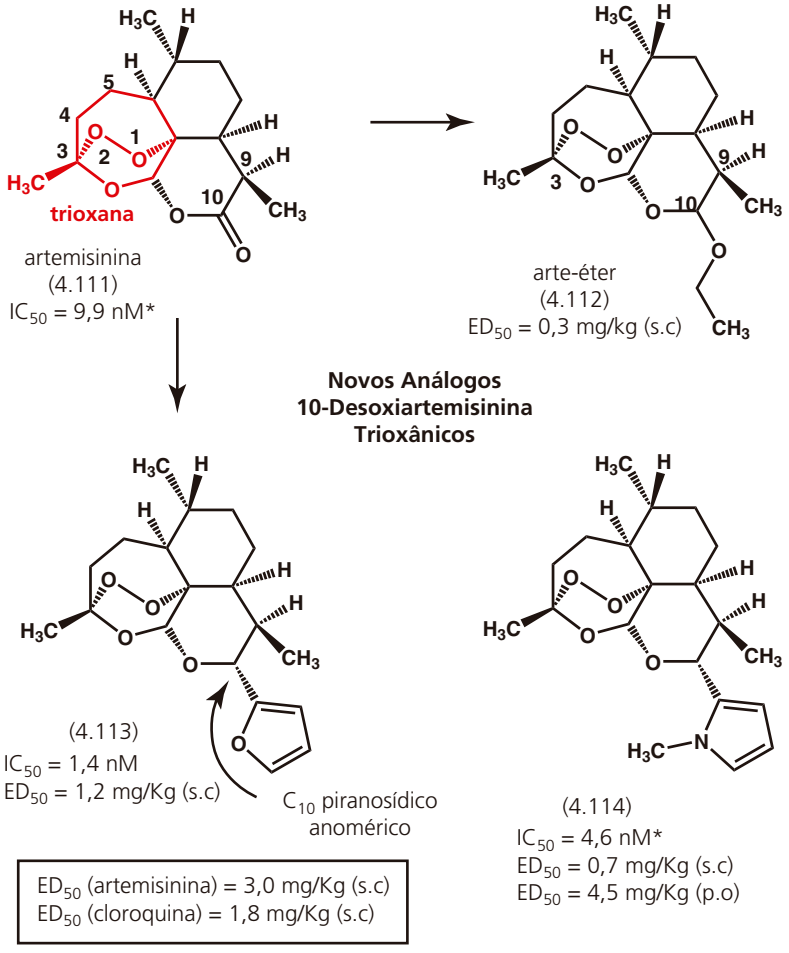


FIGURA **4.45** ▶ VISÃO ESTÉRICA DA ARTEMISININA (4.111).

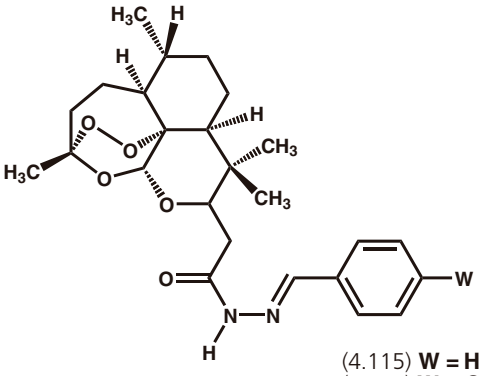


*Determinada em cepas de *Plasmodium falciparum* CLQ-resistentes (NF54)

FIGURA 4.46 ▶ ANÁLOGOS ESTRUTURALMENTE DESENHADOS A PARTIR DA ARTEMISININA (4.111).

in vivo, inclusive em cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina (4.96), conforme ilustrado na Figura 4.46. Os derivados epiméricos ao nível de C-10, substituídos por anéis heterocíclicos (p. ex., 4.113 e 4.114), mostraram-se extremamente ativos e com adequada biodisponibilidade. O derivado furânico (4.113, Figura 4.46) mostrou-se mais potente do que a artemisinina (IC_{50} = 9,9 nM), apresentando IC_{50} de 1,4 nM, quando ensaiados *in vitro* contra cepas NF54 de *P. falciparum*, resistentes à cloroquina. Por sua vez, o isóstero 2-*N*-metilpirrólico (4.114, Figura 4.46) apresentou ED_{50} de 0,7 mg/kg e 4,5 mg/kg quando administrado subcutaneamente (*s.c.*) e por via oral (*v.o.*), respectivamente, em animais infectados pelo *P. falciparum*. Estes análogos sintéticos, estruturalmente relacionados à artemisinina (4.111), representam os primeiros compostos trioxânicos ativos por via oral contra o mais letal agente causador da malária.

Posteriormente, novos derivados hemissintéticos da artemisinina modificados no anel lactônico foram obtidos, a exemplo dos derivados *N*-acilidrazônicos (NAH, 4.115-4.117), que apresentaram ação modesta em bioensaios *in vitro* contra cepas de *P. falciparum*, inclusive cloroquina-resistentes e mefloquina-resistentes.[50]



(4.115) **W = H**
(4.116) **W = CH_3**
(4.117) **W = Cl**

Em 2012, Gary Posner e colaboradores descreveram os derivados trioxânicos anilídicos ilustrados na Figura 4.47, apresentando a subunidade farmacofórica trioxânica substituída por uma cadeia etilanilida *meta* e *para*-substituída, onde destacou-se o derivado 4.118 apresentando o substituinte *meta*-tiometilfenila, que foi denominado 3-arte-*S*-anilida e que foi extremamente potente em curar completamente a infecção por *Plasmodium berghei* em ratos infectados, quando administrado por via oral, na dose de 6 mg/kg combinada com 18 mg/kg de cloridrato de mefloquina. Em 30 dias após o início do tratamento, nenhum índice de parasitemia foi detectado nos animais tratados que apresentaram as mesmas condições de peso e comportamento que os animais-controle. Estes resultados representam uma forte perspectiva para o tratamento da malária, inclusive em cepas resistentes.

A DESCOBERTA DA EPIBATIDINA E ANÁLOGOS ANALGÉSICOS

Em 1976, Spande e colaboradores[51] da Universidade de Maryland em Baltimore, EUA, isolaram, em pequenas quantidades, da pele de venenosos sapos latino-americanos, *Epipedobates tricolor,* uma substância básica extremamente ativa como analgésico. Sua estrutura foi elucidada e identificada como um alcaloide com a unidade 7-azabiciclo[2.2.1]heptano, substituído na posição 2 por um anel 6-cloropiridínico, denominado epibatidina (4.121). Esta substância, bioensaiada por via intraperitonial (*i.p.*) em ratos, por meio do teste da placa-quente, apresentou atividade analgésica 200 vezes superior àquela da morfina, usada como padrão.[51] Experimentos suplementares *in vitro* indicaram que este poderoso analgésico não opioide de estrutura similar à nicotina (4.122) atuava como agonista de receptores neuronais nicotinérgicos da acetilcolina (nAChR). Infelizmente, seu emprego terapêutico não foi possível devido aos importantes efeitos periféricos que causava, motivando estudos de modelagem molecular que evidenciaram que sua potência dependia da distância ideal de cerca de 5,30 Å entre os dois átomos de nitrogênio de sua molécula (Figura 4.49). Esta distância é similar àquela observada para a própria acetilcolina (4.123, Figura 4.48), que possui distância de 5,90 Å entre o átomo de nitrogênio carregado e a carbonila do grupo acetila e idêntica àquela observada entre os átomos de nitrogênio da nicotina (4.122), segundo evidenciaram Beers e Reich em seu modelo farmacofórico pioneiro[52] (Figura 4.48).

Utilizando a epibatidina (4.121) como protótipo-natural, pesquisadores dos laboratórios Abbott desenharam o ABT-594 (4.124, Figura 4.49),[53,54] derivado sintético que possui a subunidade 2-cloropiridinila, oriunda do protótipo natural (4.121), e que se mostrou relevante para a atividade desejada, haja vista que o análogo não clorado A-85380 (4.125,

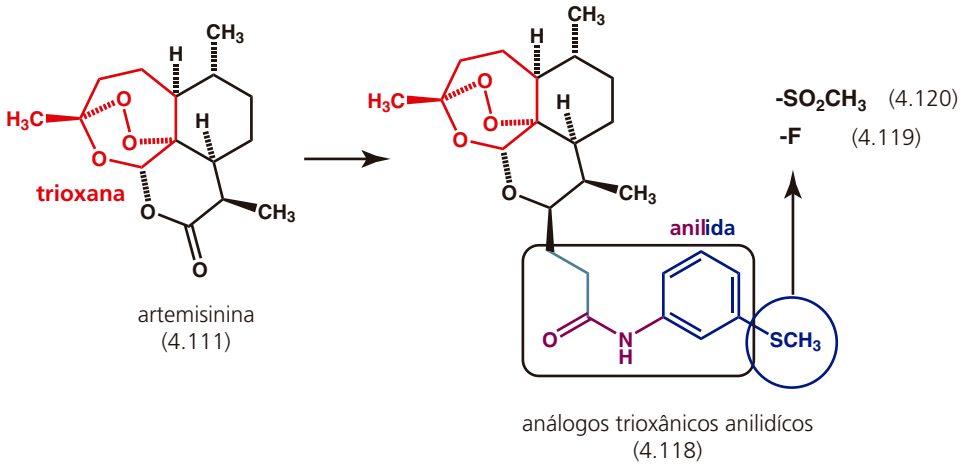
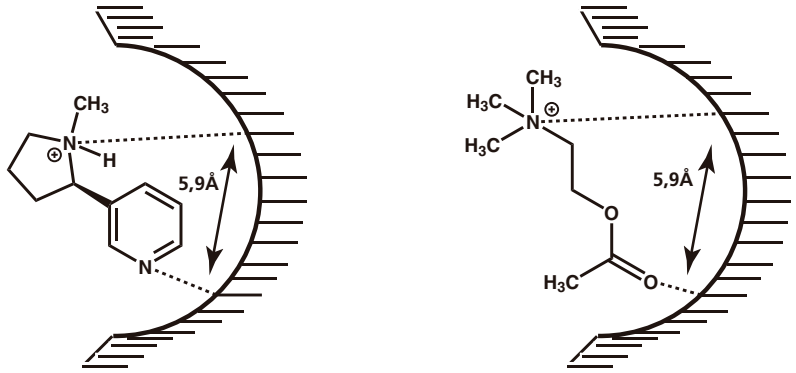


FIGURA **4.47** ▶ DERIVADOS TRIOXÂNICOS SINTÉTICOS DA CLASSE DAS ANILIDAS FUNCIONALIZADAS DESENVOLVIDOS COMO ANTIMALARIAIS.

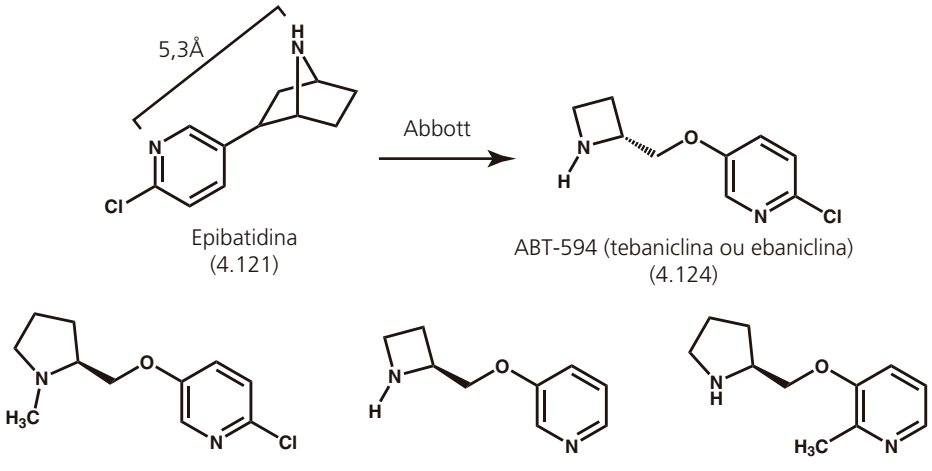


nicotina (4.122) acetilcolina (4.123)

FIGURA **4.48** ▶ SIMILARIDADE MOLECULAR DA NICOTINA E DA ACETILCOLINA, INDICANDO AS DISTÂNCIAS INTRAMOLECULARES.

Figura 4.49) não apresentou o mesmo perfil de atividade analgésica. A importância da distância entre os sítios básicos nestes agonistas nicotínicos para a atividade analgésica pôde ser evidenciada pela menor afinidade observada nos análogos homólogos A-84543 (4.126) e ABT-089 (4.127), que possuem um anel pirrolidínico em vez do núcleo azetidínico do ABT-594 (4.124).[55] Esta substância apresentou potentes propriedades analgésicas, suplantando a atividade analgésica da morfina, com expressiva seletividade funcional.

Em 2002, foram descritos por pesquisadores do LASSBio da Universidade Federal do Rio de Janeiro, novos análogos modificados do derivado analgésico ABT-418 (4.128, Figura 4.50) apresentando dois anéis aromáticos contíguos, como ilustra LASSBio-599 (4.129, Figura 4.50),[56] com propriedades similares ao nível dos receptores nAChR, representando uma simplificação molecular dos protótipos dos laboratórios Abbott, por não possuírem nenhum centro estereogênico.



Epibatidina (4.121)

ABT-594 (tebaniclina ou ebaniclina) (4.124)

ABT-84543 (4.126) ABT-85380 (4.125) ABT-089 (pozaniclina) (4.127)

FIGURA **4.49** ▶ AGONISTAS NICOTÍNICOS (4.124-4.127) DESENHADOS ESTRUTURALMENTE POR ANALOGIA ESTRUTURAL À EPIBATIDINA (4.121).

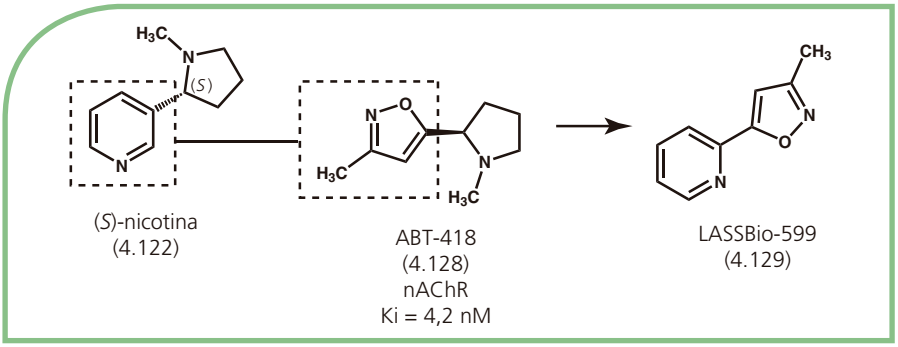
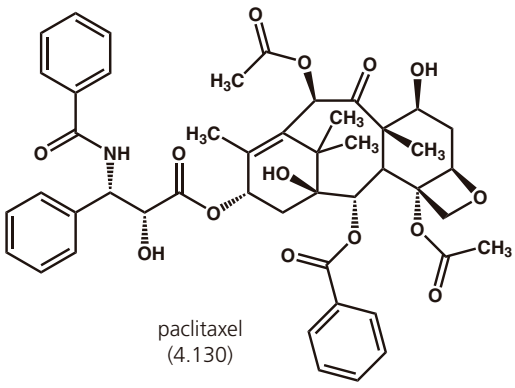
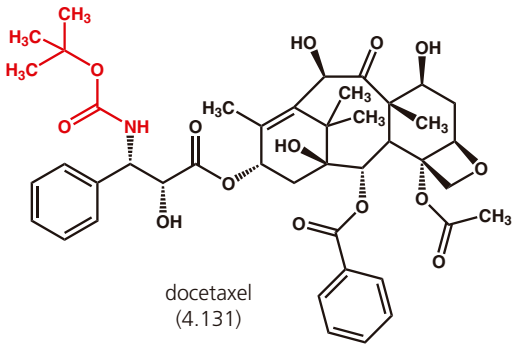


FIGURA 4.50 ▶ GÊNESE DE LASSBio-599 (4.129): HÍBRIDO MOLECULAR DOS PROTÓTIPOS ABT-418 (4.128) E NICOTINA (4.122).





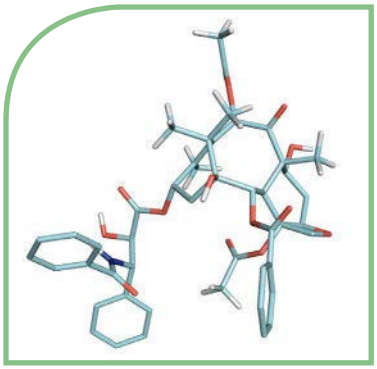


FIGURA 4.51 ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DO PACLITAXEL (TAXOL®) (4.130).

A DESCOBERTA DO PACLITAXEL (TAXOL®)

Um exemplo marcante da originalidade estrutural dos produtos naturais encontra-se entre os novos recursos quimioterápicos disponíveis para o tratamento do câncer. O paclitaxel (Taxol®, 4.130, Figura 4.51)[57] é um diterpeno da classe dos taxanos,[58] com estrutura inusitada e complexa, possuindo um resíduo fenil iso-serina na cadeia lateral e um ciclo oxetânico. Este produto natural foi identificado em ***Taxus brevifolia Nutt***. (**Taxaceae**), em 1971, por Monroe Wall e Mansukh Wani,[59,60] como seu principal componente químico. Foi licenciado para uso terapêutico contra o câncer, atuando como inibidor do crescimento celular por meio da ativação da polimerização de tubulina que estabiliza os microtúbulos.[61] Este composto, com diversos centros estereogênicos, foi recentemente sintetizado por hemissíntese, em 1992, a partir da 10-desacetil-bacatina III (DAB),[62] substância com adequada abundância natural isolada de *Taxus baccata* e também preparado por síntese total.[63,64] Estes estudos sintéticos permitiram a identificação de propriedades antitumorais do docetaxel (Taxotere®, 4.131),[64] taxoide semissintético desenvolvido nos laboratórios Rhone-Poulenc Rorer, atualmente Sanofi-Aventis, com a colaboração de pesquisadores universitários liderados por Pierre Potier de Gig-sur-Yvette e Andrew E. Greene da Université Joseph Fourrier de Grenoble, França, que se mostrou duas vezes mais potente do que o composto natural (4.130), e foi também aprovado para uso terapêutico no tratamento de câncer ovariano, mamário e pulmonar, além de ter indicação para o câncer metastático de próstata. O docetaxel (4.131) tem como característica estrutural a presença de uma função carbamato na cadeia lateral. Curiosamente, este fragmento incluído em sua estrutura é, em geral, empregado como grupo protetor de aminas primárias em síntese orgânica, o que parece sugerir que assim foi feito por Greene e colaboradores nos estudos sintéticos do docetaxel (4.131), e, ao observarem dificuldades em retirá-lo quimicamente, ensaiaram-no obtendo a atividade pretendida.

O docetaxel é comercializado pela Sanofi-Aventis sob o nome Taxotere® e teve vendas que atingiram a marca de US$ 3,1 bilhões em 2010, ano em que expirou sua patente.

A síntese total do paclitaxel (4.130) viabilizou o acesso a diversos análogos simplificados que bioensaiados permitiram o conhecimento da relação entre a complexa estrutura dos taxanos e a atividade anticâncer observada, tendo sido atribuído ao anel oxetânico importante papel na atividade, conforme ilustra a Figura 4.52.[65]

A metodologia sintética desenvolvida para a preparação do Taxol® (4.130), a partir da 10-desacetil-bacatina III (4.132), obtida em quantidades adequadas de fontes naturais, está ilustrada na Figura 4.53. A vantagem primordial desta opção

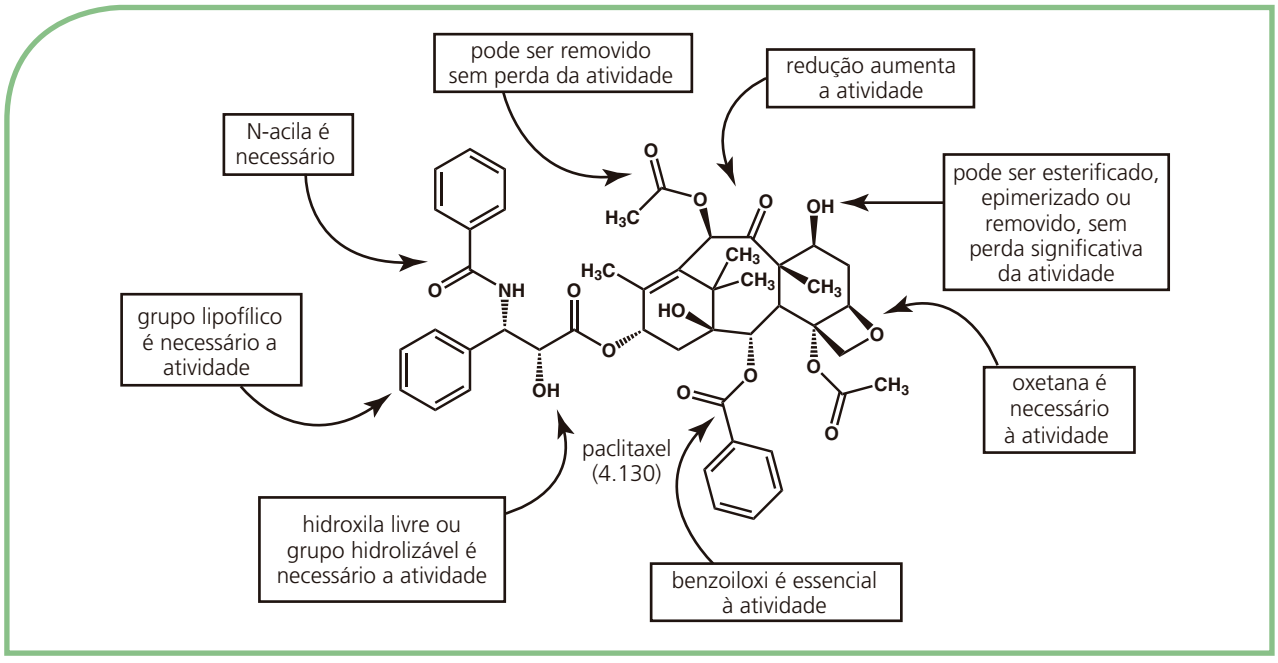


FIGURA **4.52** ▶ RELAÇÃO ENTRE A ESTRUTURA QUÍMICA DOS TAXOIDES E A ATIVIDADE ANTITUMORAL.

sintética consiste no fato de que o produto natural de partida possui todos os carbonos estereogênicos já definidos, envolvendo, principalmente, o emprego de métodos de proteção seletivos.

Recentemente, outros derivados taxoides foram introduzidos na terapêutica como exemplificado pelo ortataxel (4.134; Ozarelix®) em estudos clínicos de fase 2, em 2009, com a expectativa de vir a ser o único taxoide ativo por via oral em câncer de próstata, e o cabazitaxel (4.135; Jevtana®) lançado em junho de 2010, pela Sanofi-Aventis, para o tratamento de câncer de próstata refratário a esteroideterapia.

A DESCOBERTA DAS ESTATINAS: DO PROTÓTIPO NATURAL AO SUPERFÁRMACO

A importância dos produtos naturais, como substâncias-protótipos de fármacos, pode ser observada em outras classes terapêuticas distintas dos quimioterápicos. No Capítulo 3, são apresentados inúmeros exemplos da importância dos produtos naturais na origem dos fármacos. Um exemplo espetacular do uso de protótipos naturais para a descoberta de fármacos inovadores pode ser encontrado entre os agentes antilipêmicos.[66]

A relação patogênica entre o índice de colesterol sanguíneo e o risco de acidentes coronarianos está bem-estabelecida, sendo, em parte, fruto do valioso trabalho de Joseph L. Goldstein e Michael S. Brown,[67] prêmio Nobel de Medicina, em 1985, que descobriram que "[...] as células humanas têm a lipoproteína de baixa densidade (LDL) que remove o colesterol do sangue [...]" e que, quando "[...] receptores de LDL não estão presentes em quantidades suficientes, os indivíduos desenvolvem hipercolesteromia [...]", sendo as causas das doenças cardiovasculares relacionadas ao colesterol, de alta morbidade e letalidade, sendo a principal causa de óbitos em vários países ocidentais.

A compreensão do envolvimento do colesterol nos quadros destas doenças crônicas não transmissíveis letais indicou a importância terapêutica do emprego de inibidores da biossíntese de colesterol para o seu controle.

A biossíntese do colesterol é um processo complexo que envolve aproximadamente 26 etapas e pode ser interrompido pela inibição da hidroximetilglutaril CoA redutase ($HMG\text{-}CoA_R$). Esta enzima biocatalisa a redução do substrato HMG-CoA em mevalonato e envolve o NADPH (Figura 4.54). Sua inibição não leva aos efeitos tóxicos decorrentes de

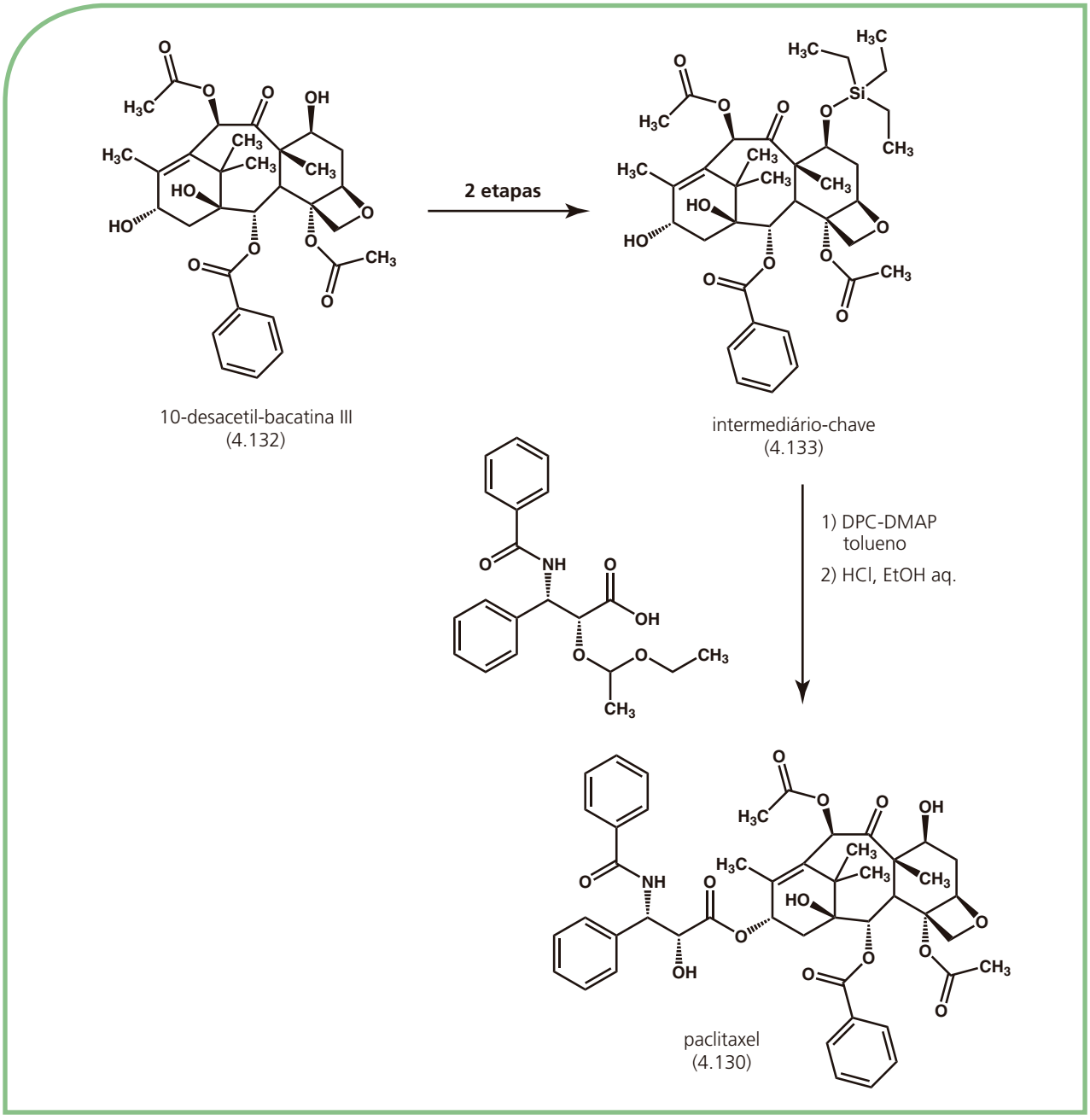


FIGURA **4.53** ▶ HEMISSÍNTESE DO TAXOL® (4.130) A PARTIR DO DESACETIL-BACATINA III (4.132).

acúmulo de seu substrato, em contraste com a inibição da biossíntese do colesterol em estágios mais avançados, onde efeitos nocivos decorrem do acúmulo do intermediário.

Durante um programa de *screening* de produtos naturais originários de fungos como inibidores da biossíntese de esteroides, pesquisadores japoneses da empresa Sankyo, liderados por Akira Enso, identificaram e isolaram de *Penicillum citrinum* e *Penicillum brevicompactum* um potente inibidor de HMG-CoA redutase, identificado como um derivado de natureza terpênica (ML-236B), denominado compactina (4.136, Figura 4.55).[68] Estes resultados incentivaram estudos nesta área e, em 1987, pesquisadores da Merck Co.,[69] desta feita sob a batuta de Arthur A. Patchett,[69] identificaram as propriedades de ligante a esta enzima do derivado metilado, homólogo à compactina,

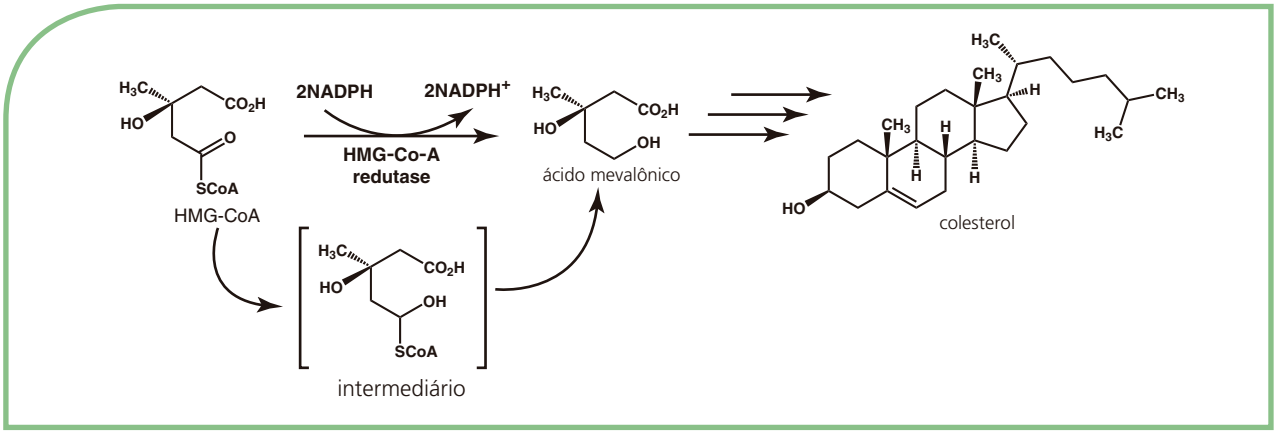


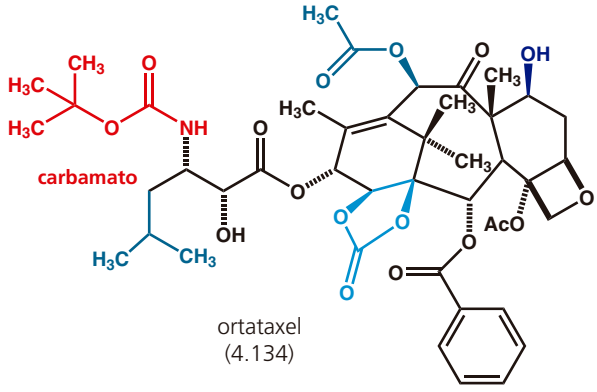
FIGURA **4.54** ▶ BIOSSÍNTESE DO COLESTEROL A PARTIR DA HMG-CoA.

isolado de *Aspergillus terreus* que foi denominado mevinolina (4.137, Figura 4.55).[63] Esta substância 4.137 possui um sistema δ-lactona que corresponde à forma cíclica do produto de redução da HMG-CoA$_R$[70] sendo um autêntico pró-fármaco natural, inibidor eficaz desta enzima. Ela foi comercializada a partir de 1987, com o nome de Mevacor®. Outros análogos foram descritos, pelo mesmo laboratório, como a sinvastatina (Zoccor®, 4.4, Figura 4.55),[71] derivado 2'-metilado da mevinolina que ingressou no mercado farmacêutico norte-americano em 1992, tendo atingido, em 2006, volume de vendas mundiais da ordem de cerca de cinco bilhões de dólares, colocando-se entre os cinco fármacos mais vendidos, embora no Brasil não tenha patente, como em muitos outros mercados que não o americano.

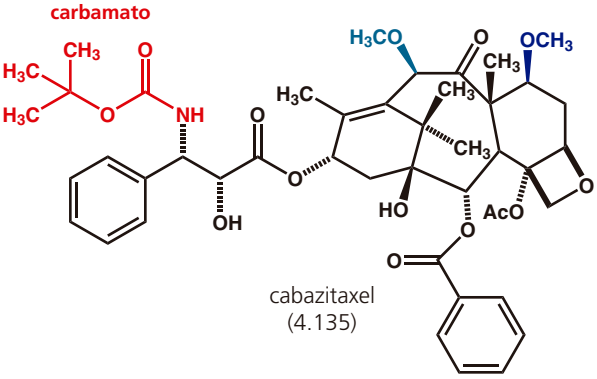
A mevinolina (4.137) possui oito centros esterogênicos, sendo cinco no sistema decalínico, dois no anel δ-lactônico e um no éster alicíclico, que, considerado na sua forma aberta (hidroxiácido, 4.138, Figura 4.55), mimetiza o intermediário tetraédrico, álcool secundário, envolvido na reação de redução biocatalizada pela HMG-CoA$_R$ (Figura 4.55).[70]

Nessa época, o estudo do mecanismo de interação molecular da HMG-CoA$_R$ com seu substrato, por técnicas de RMN, evidenciaram que inibidores eficientes, com constante de afinidade (Ki) da ordem nM, apresentavam em suas estruturas uma subunidade polar, representada pela lactona-hidroxilada **a**, (Figura 4.55), ligada a uma âncora hidrofóbica, representada na compactina (4.136) pelo núcleo decalínico **b** (Figura 4.55), o que permitiu racionalizar, à época, o Ki da ordem subnanomolar. Estes resultados vieram a contribuir, posteriormente, para a substituição do sistema decalínico central presente nos inibidores de HMG-CoA$_R$ naturais, por subunidades aromáticas aquirais.

Considerando-se estes fatores estruturais, o anel δ-lactônico foi identificado como o principal grupamento farmacofórico envolvido no reconhecimento molecular dos inibidores pela [HMG-CoA$_R$], levando Endo e Hasumi[72] a desenharem, em 1990, uma segunda geração de inibidores (p. ex., HR-780, 4.139), estruturalmente distintos e simplificados em relação à lovastatina (4.137), eleita como protótipo. Estes pesquisadores foram capazes de identificar um inibidor potente, abolindo os cinco centros estereogênicos presentes no sistema decalínico da estrutura da lovastatina (4.137), que foi substituído pela subunidade difenilpiridínica ligada ao grupamento farmacofórico (GF) δ-lactônico por um "*espaçador*" olefínico de configuração *E* definida, que,



ortataxel
(4.134)



cabazitaxel
(4.135)

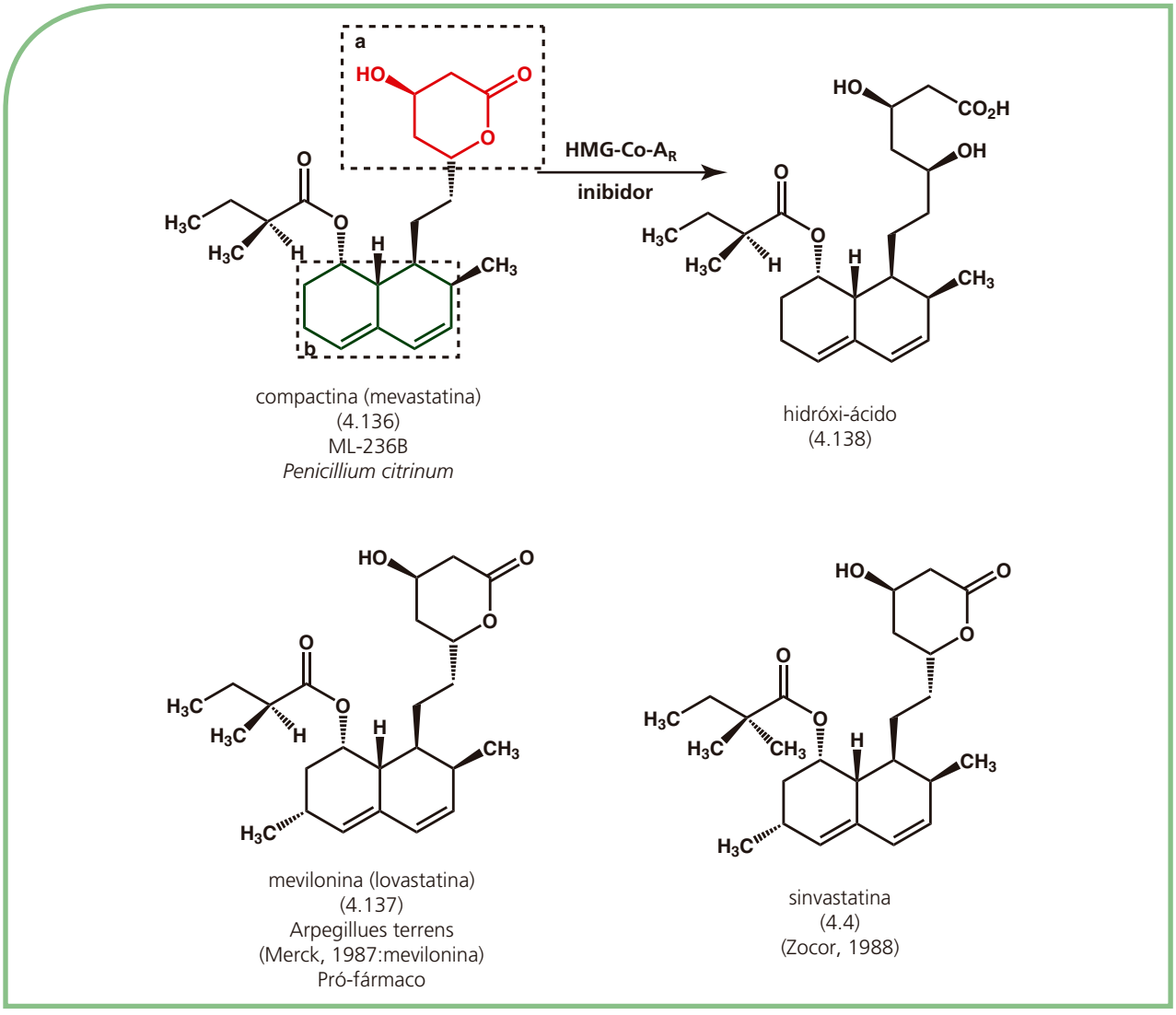
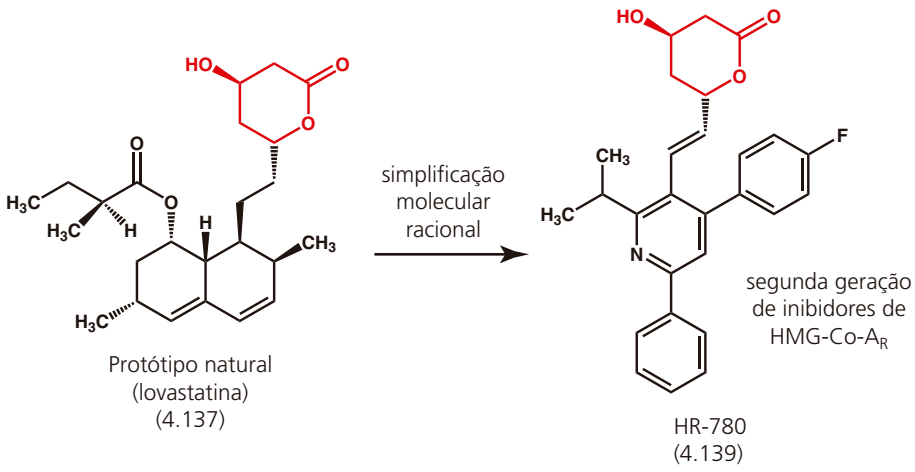
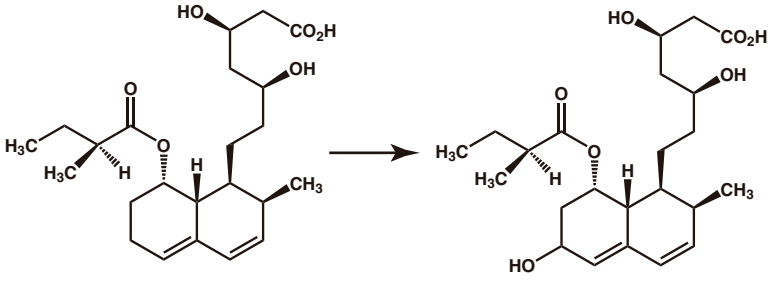


FIGURA **4.55** ▶ PRIMEIRAS ESTATINAS, INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE.



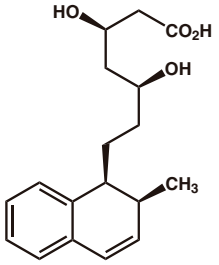
adicionalmente, restringe a flexibilidade conformacional da cadeia lateral.

Nesta época, o principal metabólito ativo da compactina (4.136) foi identificado como o produto de hidrólise metabólica da função δ-lactona-β-hidroxilada (4.138). Este metabólito ativo (4.138), quando oxidado na posição alílica em C-3 do sistema decalínico, resultou na pravastatina (4.140, Pravachol®), lançada no mercado pelos laboratórios Bristol-Myers Squibb, como a primeira estatina com a função lactona aberta, empregada na terapêutica. Esta nova estatina (4.140), originada dos estudos do metabolismo, é atualmente produzida microbiologicamente. Estudos de sua reatividade química levaram à identificação de produtos de eliminação do anel A ativos (4.141), formados devido à labilidade da função álcool alílico criado pela oxidação do C-3 à insaturação. Estes derivados desidratados têm o anel A do sistema decalínico aromatizado, o que, muito provavelmente, inspirou a síntese de novos padrões moleculares inibidores de HMG-CoA$_R$ onde o sistema decalinico com vários centros estereogênicos foi substituído por diversos padrões aromáticos.



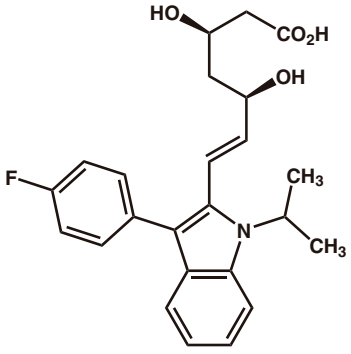
hidroxiácido (4.138)

pravastatina (4.140)

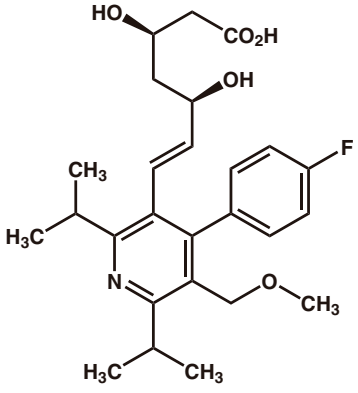


produto de eliminação do anel (4.141)

Em 1984, foi descrita em uma patente suíça a primeira estatina (4.142) em que o sistema decalínico, reconhecido como subunidade hidrofóbica, presente no protótipo natural, foi substituído por uma subunidade aromática aquiral, representada na fluvastatina (4.142) por um núcleo indólico. Este novo fármaco possui padrão estrutural novo entre os inibidores de HMG-CoA$_R$, caracterizado pela presença da subunidade ácido heptanoico 3,5-di-hidroxilado como substituinte em C-2 do núcleo indólico central, que compreende a parte hidrofóbica equivalente ao sistema decalínico do produto natural compactina (4.136), mas sem centros estereogênicos. De fato, enquanto o protótipo natural (compactina) possui sete centros estereogênicos, a fluvastatina (4.142) apresenta apenas dois, ambos na cadeia lateral ácida, o que representa significativa simplificação molecular, permitindo melhor acesso sintético. Nesta mesma época, foi descrita pela Bayer a cerivastatina (4.143, Baycol®), derivado que possui um anel piridínico central isóstero do sistema indólico da fluvastatina (4.142) e apresenta a mesma cadeia ácido carboxílico e a subunidade *para*-fluorfenila, além do substituinte lipofílico isopropila substituindo o anel heterocíclico. Este fármaco, pouco tempo após seu lançamento no mercado, foi retirado devido aos efeitos colaterais apresentados, muitos dos quais resultantes de interações medicamentosas promovidas por suas propriedades inibidoras do citocromo P450 (CYP450). Esta estatina promovia, ainda, severas anomalias musculares que, em alguns casos, evoluíram de mialgias para miopatias graves, em alguns casos fatais.



fluvastatina (4.142)



cerivastatina (4.143)

Posteriormente, Bruce Roth, originalmente nos laboratórios Parke-Davis, desenhou uma nova classe de inibidores da HMG-CoA redutase, possuindo o sistema 1,2-difenilpirrola, destacando-se a atorvastatina (4.144) (Figura 4.56).[73] O planejamento molecular desta classe fundamentou-se no reconhecimento do sistema decalínico da lovastatina (4.137), como ponto farmacofórico de natureza hidrofóbica, que foi, portanto, substituído pelo sistema 1,2-difenilpirrólico, assegurando a hidrofobicidade desejada e originando a atorvastatina (4.144), lançada em 1991, com o nome comercial de Lipitor® ou Citalor®, dependendo da natureza do sal do ácido carboxílico comercializado e alcançando vendas mundiais superiores a dois dígitos de bilhões de dólares. A atorvastatina (4.144) foi o fármaco recordista mundial em vendas em toda história dos medicamentos, tendo rendido à Pfizer, detentora de sua patente, o montante de cerca de US$ 140 bi-

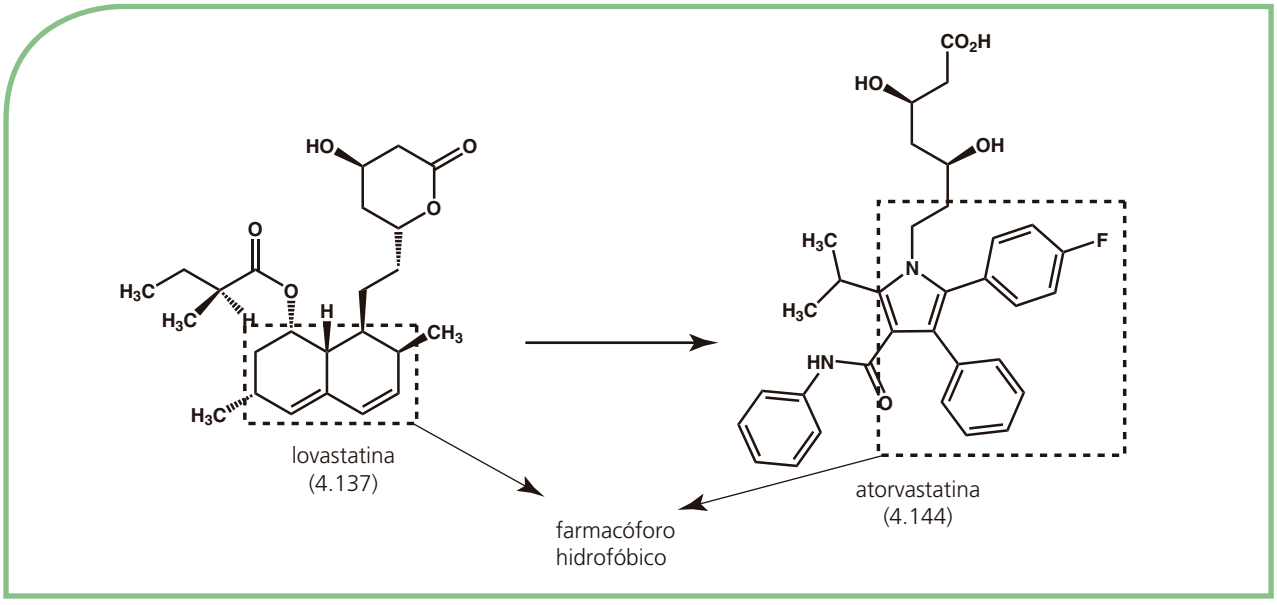
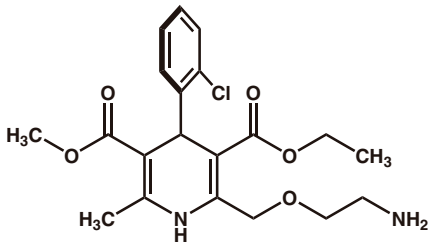


FIGURA **4.56** ▶ GÊNESE DA ATORVASTATINA (4.144).

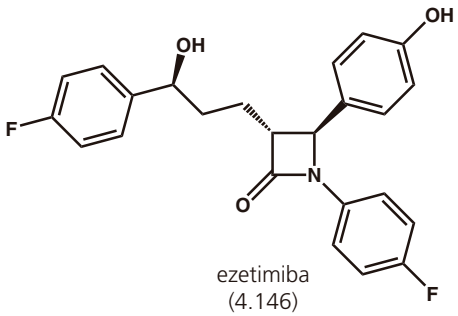
lhões. Sua patente venceu em novembro de 2011, na maioria dos mercados mundiais, e naquele ano estimou-se em US$ 11 bilhões o seu montante em vendas.

A atorvastatina (4.144) apresenta como vantagem suplementar, frente ao protótipo (4.137), a propriedade de reduzir também a concentração plasmática de lipoproteínas de baixa densidade, em menor dose e mais rapidamente, permitindo melhor ajuste de sua posologia. Vale a pena registrar que as estatinas têm sido disponibilizadas em associações com outros agentes antilipêmicos que atuam por mecanismos farmacológicos distintos visando novas indicações terapêuticas.

A Pfizer lançou o Caduet®, em 2006, uma formulação farmacêutica com dois princípios ativos: atorvastatina (4.144, Lipitor®) e amlodipina (4.145, Norvasc®), ambos fármacos com expressivo volume de vendas, isoladamente. Essa associação foi aprovada pelo FDA para tratamento de hipercolesterolemia em pacientes hipertensos. Outra associação envolvendo estatina é o Vytorin®, associação de sinvastatina (4.4, Zoccor®) da Merck com a ezetimiba (4.146, Zetia®) da Shering-Plough, comercializado pela Merck para o tratamento de dislipidemias. Estes dois últimos exemplos indicam a tendência das grandes empresas farmacêuticas em dedicarem esforços de pesquisa também para as inovações incrementais. Cabe o comentário de que este último lançamento ocorreu, estrategicamente, em vésperas do vencimento da patente do Zoccor® nos EUA. Em apoio a esta observação, cabe menção de que as empresas Astra-Zeneca e Abbott associaram-se em uma *joint-venture* para lançar a associação de rosuvastatina (4.147, Crestor®) com o fenofibrato (4.148, TriCor®), também indicada para controle do colesterol plasmático.



amlodipina
(4.145)



ezetimiba
(4.146)

O papel das estatinas na redução de lipídeos plasmáticos está bem-documentado na literatura.[73] Estudos com esta classe de fármacos evidenciaram que as estatinas podem apresentar efeitos pleiotrópicos, ou seja, apresentarem outras ações em outros sítios receptores, o que explicaria seu perfil benéfico além da ação sobre a HMG-CoA_R. Estas suspeitas residem nas observações das ações benéficas que o tratamento com estatinas tem propiciado a pacientes com processos ateroscleróticos avançados.[74] Ademais, foi observado que as estatinas interferem com células inflamatórias, reduzindo sua adesão e a presença de macrófagos na placa aterosclerótica, com consequentes benefícios na vascularização do tecido. Foi constatado que pacientes com ateroesclerose

demonstram aumento da produção de tromboxana A_2 e, em consequência, aumento do risco de acidentes trombóticos. O tratamento com estatinas diminui o potencial trombogênico destes pacientes por aumentar a atividade fibrinolítica, por inibirem a expressão do fator de ativação do plasminogênio. Em resumo, os efeitos farmacológicos completos das estatinas ainda estão por ser completamente elucidados.[74]

Atualmente, várias estatinas *me-too* encontram-se no mercado farmacêutico e alguns exemplos estão ilustrados na Figura 4.57, cabendo mencionar que, com a queda da proteção patentária da atorvastatina (4.144) em 2011, a rosuvastatina (4.147) da Astra Zeneca passa a ser a principal estatina sob proteção patentária em volume de vendas, superando a marca dos US$ 8 bilhões em vendas mundiais em 2013.

A título de comentário final, ressalta-se que os exemplos tratados aqui se originam na abordagem fisiológica demonstrando sua importância no desenho racional de fármacos, a partir de um composto-protótipo planejado com base em um análogo ativo. De forma genérica, podem-se classificar todas as espetaculares inovações terapêuticas

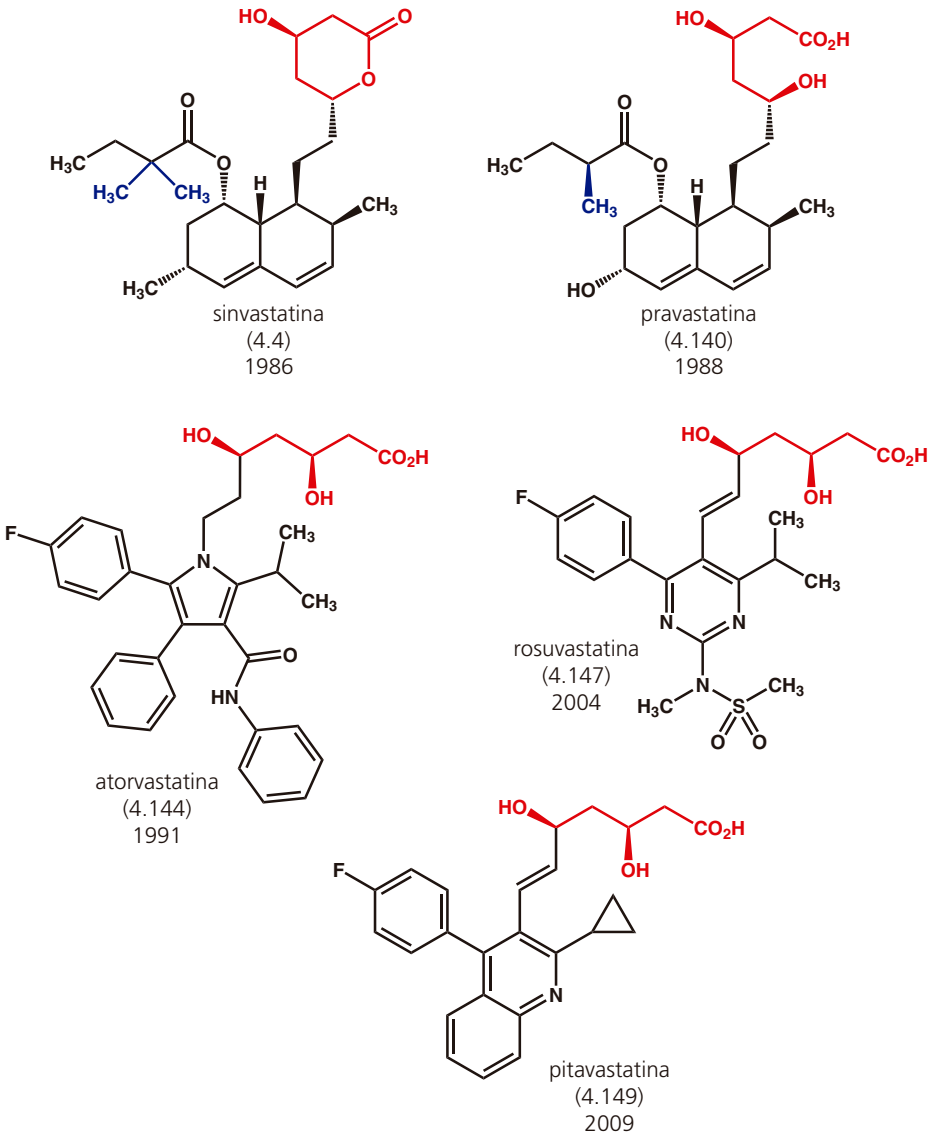
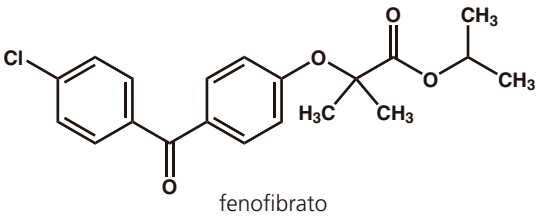


FIGURA **4.57** ▶ EXEMPLOS DE ESTATINAS *ME-TOO* DISPONÍVEIS NO MERCADO FARMACÊUTICO.



fenofibrato
(4.148)

tratadas neste capítulo como exemplos suficientes da capacidade inovadora dos pesquisadores ativos nesta área durante a segunda metade do século XX, hábeis em planejar racionalmente novos fármacos sem o conhecimento pleno da estrutura dos alvos terapêuticos eleitos.

A Figura 4.58 indica o grupamento farmacofórico das estatinas, representado pela cadeia ácido di-hidroxi-heptanoico. As demais subunidades estruturais têm caráter auxofórico nesta classe de derivados terapeuticamente importantes.

IDENTIFICAÇÃO DO FARMACÓFORO

Conforme antecipado, durante alguns exemplos anteriores, o grupamento farmacofórico compreende a subunidade estrutural essencial à atividade farmacológica observada em um composto bioativo. Esta subunidade pode ser um grupamento(s) funcional(is) ou um arranjo estrutural que modificado reduz, senão elimina, a atividade.

IMPORTÂNCIA DO FARMACOFÓRO NAS SULFAS DIURÉTICAS

A inibição da anidrase carbônica (CA)[75] (Figura 4.59) pelas sulfas diuréticas evidenciou o padrão de similaridade molecular entre a função sulfonamida **$-SO_2NH_2$** destes fármacos e o substrato natural da enzima, o ácido carbônico. A partir desta constatação, pôde ser evidenciado que o reconhecimento das sulfonamidas pela CA dependia desta funcionalidade, evidenciando sua natureza farmacofórica.

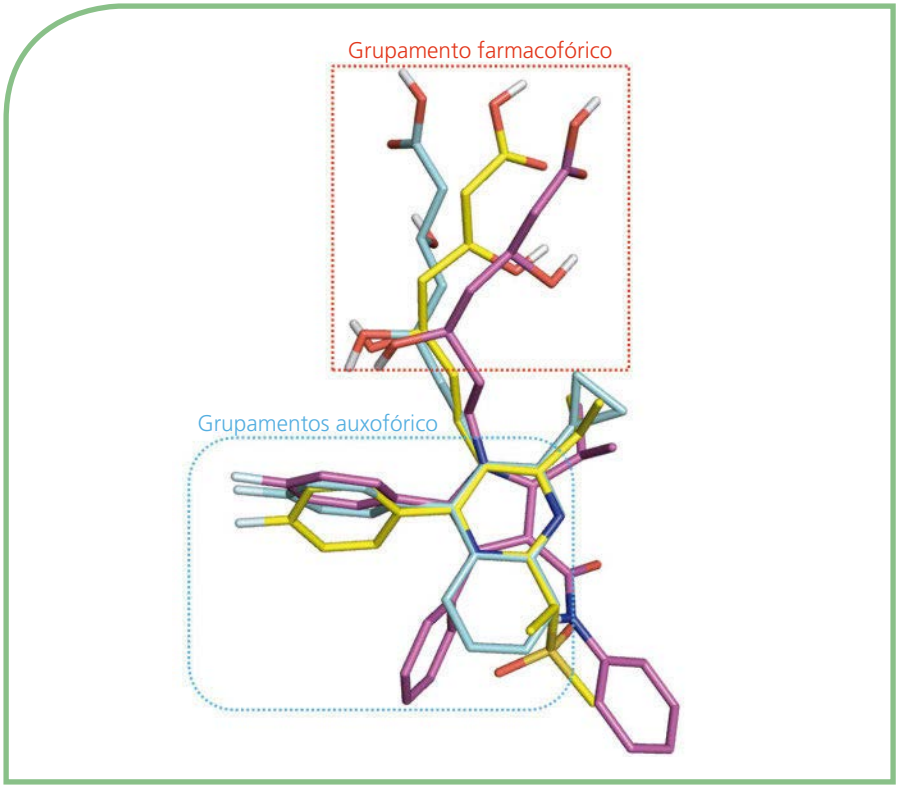


FIGURA **4.58** ▶ ESTRUTURAS DAS ESTATINAS ATORVASTATINA (ROSA), ROSUVASTATINA (AMARELO) E PITAVASTATINA (AZUL CLARO), SOBREPOSTAS INDICANDO A ORIENTAÇÃO DA CADEIA ÁCIDO DI-HIDROXI-HEPTANOICO, GRUPAMENTO FARMACOFÓRICO DA CLASSE.

FIGURA **4.59** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DA ANIDRASE CARBÔNICA (CA) (PDB 3HS3).

As sulfas diuréticas e o substrato natural interagem com a CA por meio de diversas ligações-H envolvendo aminoácidos do sítio ativo conforme ilustra a Figura 4.59.

Embora, aparentemente, a interação da função sulfonamida por ligações-H com o sítio ativo da CA seja quantitativamente inferior à ligação do substrato natural (Figura 4.60), a presença em C-5 do anel 1,3,4-tiadiazólico aromático e da função *N*-acetila (Figura 4.61) na estrutura da acetazolamida (4.150)[76] permitem interações

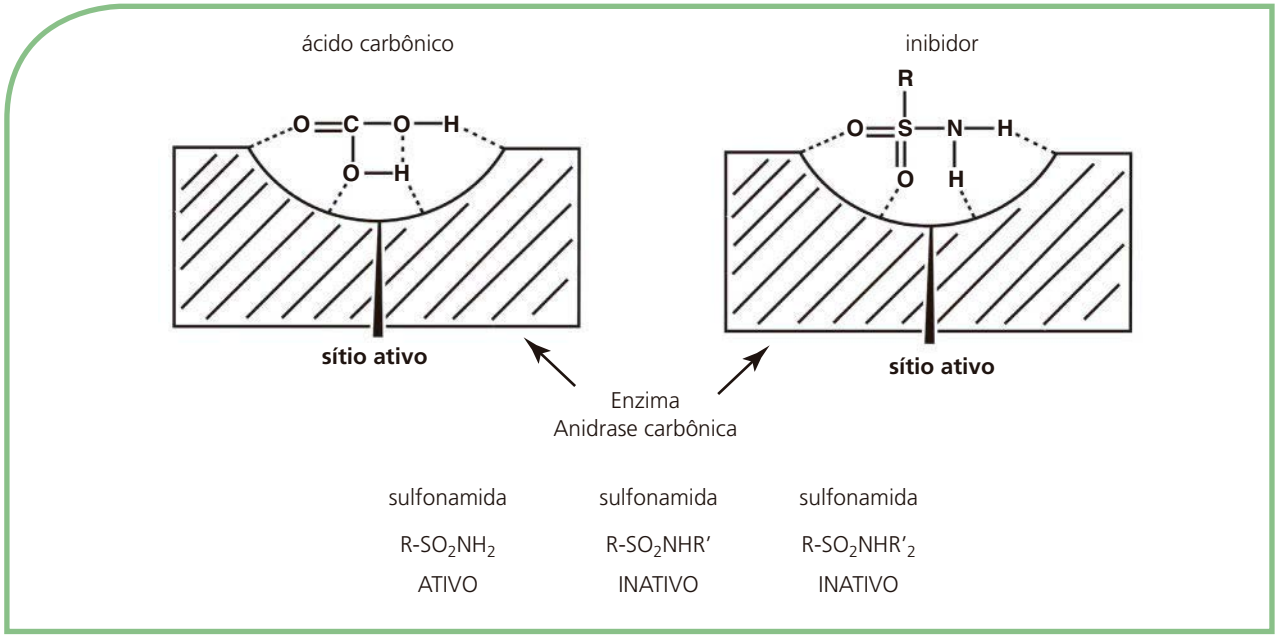
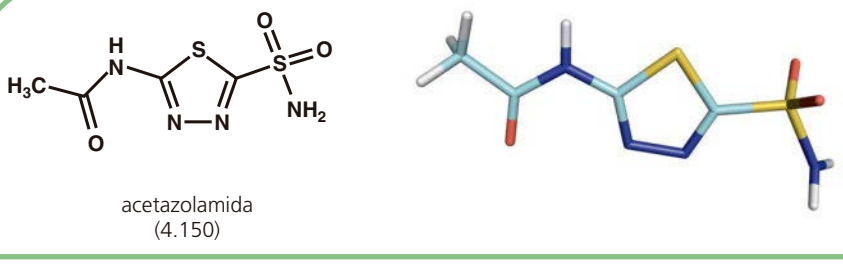


FIGURA **4.60** ▶ ESQUEMA DA INTERAÇÃO DO SUBSTRATO NATURAL E DO FARMACÓFORO DAS SULFAS DIURÉTICAS **–SO_2NH_2** COM O SÍTIO ATIVO DA ANIDRASE CARBÔNICA (CA), ILUSTRANDO AS LIGAÇÕES-H ENVOLVIDAS NO RECONHECIMENTO MOLECULAR.



acetazolamida
(4.150)

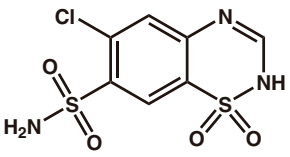
FIGURA **4.61** ▶ VISÃO BI E TRIDIMENSIONAL DA ACETAZOLAMIDA (4.150).

complementares, diretas ou intermediadas por moléculas de água solvatantes, presentes no sítio ativo enzimático, entre o fármaco e a enzima, assegurando energia de interação superior àquela que envolve o substrato natural e, consequentemente, a eficácia da inibição (Figura 4.62).

Outrossim, a presença da unidade farmacofórica em C-2 do núcleo heteroaromático orienta um dos átomos de oxigênio da função sulfonamida para o átomo de zinco do sítio-ativo enzimático, enquanto permite que os átomos de nitrogênio vizinhos do anel interajam, acessoriamente, por intermédio de moléculas de água com resíduos de aminoácidos definidos da CA (Figura 4.62).

O exemplo da acetazolamida (4.150) ilustra que nem sempre as interações de um fármaco com o sítio-receptor se fazem de maneira direta, envolvendo os grupamentos funcionais, farmacofóricos e acessórios, presentes em sua molécula, mas, também, podem se dar com a intermediação de moléculas de água, aceptoras e doadoras de ligações-H, presentes no sítio de interação do biorreceptor.

Estudos subsequentes, realizados por modificações moleculares destes fármacos diuréticos, permitiram, em 1957, a descoberta dos diuréticos benzotiadiazínicos, dos quais a clorotiazida (4.151, CTZ)[77] foi o primeiro representante, com indicações de emprego terapêutico para o tratamento de cardiopatias e hipertensão.



clorotiazida (CTZ)
(4.151)

Inúmeros análogos e isósteros foram patenteados e identificados, posteriormente, como diuréticos de alça, sem efeitos significativos sobre a CA, entre os quais se encontra

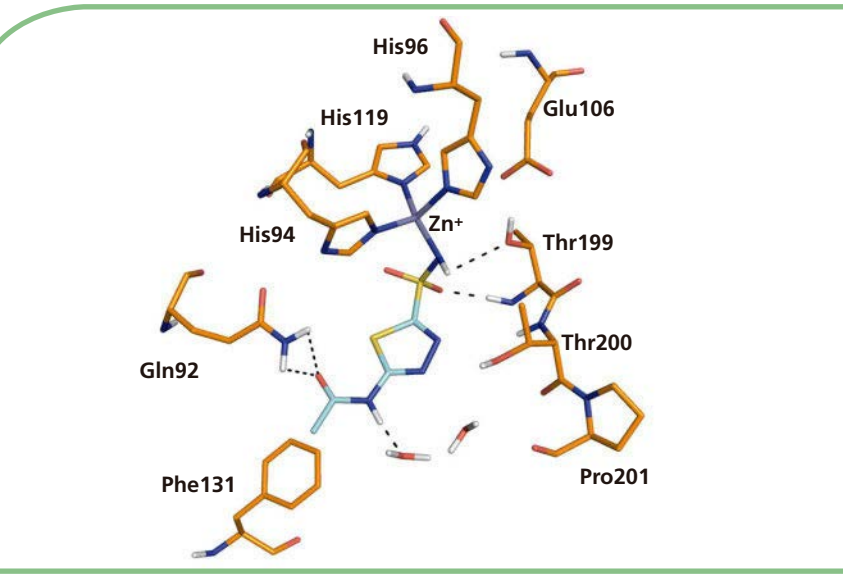


FIGURA **4.62** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DA ACETAZOLAMIDA (4.150) NO SÍTIO ATIVO DA CA (PDB 3HS3).

a furosemida (Lasix®, 4.152), obtida em 1962, nos laboratórios Hoescht.[78] Essa classe de fármacos diuréticos tem importantes propriedades saluréticas e originou derivados não sulfonamídicos como o ácido etacriníco (Edecrin®, 4.153, Figura 4.63),[79] patenteado pela Merck em 1966. A presença da insaturação terminal, substituindo a subunidade ácido 1,2-diclorofenoxiacético no ácido etacrínico (4.153), com características aceptoras de Michael, foi posteriormente modificada conduzindo ao ácido tienílico (4.154), também da classe dos ácidos 1,2-diclorofenoxiacéticos, em que há um anel tiofênico substituindo a função potencialmente tóxica do ácido etacrínico (4.153). O ácido tienílico (4.154), por sua vez, foi o precursor do ácido 2,3-di-hidro-2-benzofurano carboxílico (4.155), por anelação da unidade fenoxiacética. Este composto (4.155) apresentou importantes propriedades saluréticas e uricosúricas, desenhando um novo perfil de fármacos diuréticos, à época. Modificações posteriores em sua estrutura levaram à indacrinona (4.156),[80] fármaco largamente empregado como diurético misto (ver a seguir), que também apresenta a unidade 1,2-diclorofenoxiacética sugerindo-lhe um caráter farmacofórico para a atividade salurética observada nestes diuréticos (Figura 4.63).

ESTRATÉGIAS PARA IDENTIFICAÇÃO DO GRUPAMENTO FARMACOFÓRICO (GF)

A diversidade molecular que os produtos naturais de biossíntese isoprênica apresentam pode ser ilustrada ainda pelos sesquiterpenolactonas, particularmente a vernolepina (4.157), primeiro representante dos elemanolidos dilactônicos que possui uma função exometileno-γ-lactona (**a**) e um padrão homólogo (**b**) que representam sítios eletrofílicos (Figura 4.64).

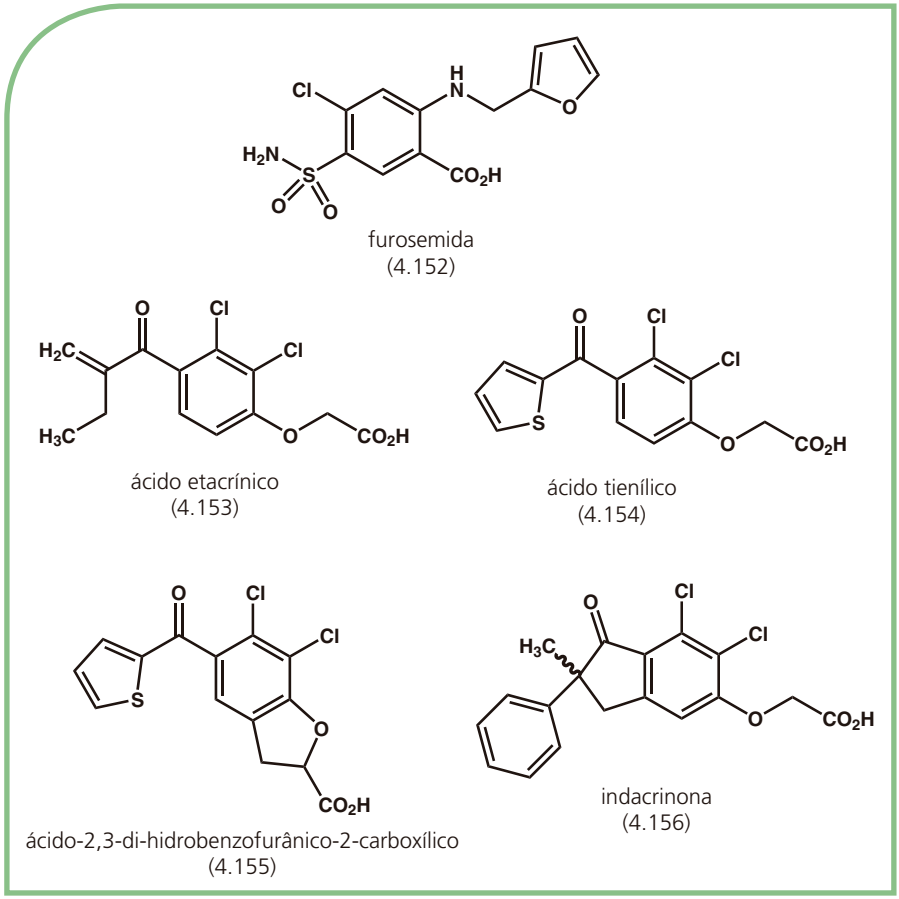


FIGURA **4.63** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS E PROTÓTIPOS DIURÉTICOS NÃO SULFONAMÍDICOS, ORIGINADOS A PARTIR DA FUROSEMIDA (4.152).

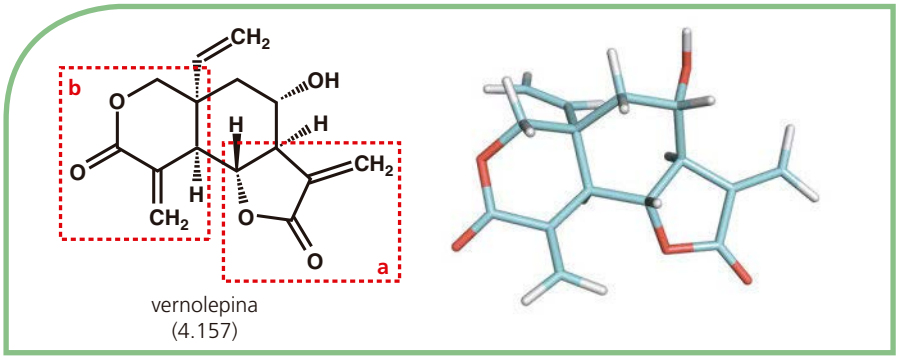
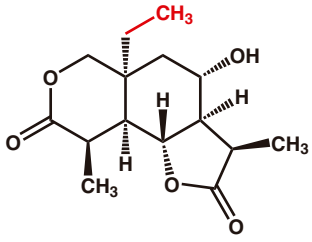
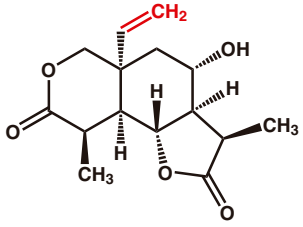


FIGURA **4.64** ▶ VISÃO BI E TRIDIMENSIONAL DA VERNOLEPINA (4.157).



per-hidrovernolepina
(4.158)



tetra-hidrovernolepina
(4.159)

Diversos sesquiterpenos com este padrão foram isolados e estruturalmente caracterizados por Morris Kupcham e colaboradores,[81] de diversas Compostas. Estas substâncias apresentaram importantes propriedades antitumorais, sendo particularmente ativas em animais de laboratório em tumores da nasofaringe.

Com o intuito de se identificar o grupamento farmacofórico desta classe de produtos naturais bioativos, diversos análogos modificados foram obtidos a partir da substância natural, tendo sido evidenciado por Kupcham e colaboradores que os derivados per-hidro (4.158) e tetra-hidrogenados (4.159) não apresentavam atividade antitumoral. Esses resultados sugeriram que a unidade farmacofórica desta classe de produtos naturais compreendia a função exometileno-γ-lactona (**a**) (Figura 4.64).

A helenalina (4.160),[82] outro sesquiterpeno natural exometileno-γ-lactona da classe dos pseudoguaianolidos, também isolada de Compostas, apresentou propriedades tumorais comparáveis à vernolepina (4.157).[83] Este resultado sugeria o maior caráter eletrofílico da subunidade estrutural (**a**) exometileno-γ-lactona, quando comparada ao homólogo exometileno-δ-lactona (p. ex., **b** em 4.157) (Figura 4.64), sendo o principal grupamento farmacofórico para a atividade observada nesta classe de produtos naturais.

A confirmação experimental desta hipótese farmacofórica foi obtida pela preparação do produto de hidrogenação parcial da unidade ciclopentenônica da helenalina (**a**, derivado 4.161, Figura 4.65), que, quando bioensaiado, apresentou propriedades antitumorais comparáveis ao produto natural, a despeito de apresentar apenas uma unidade aceptora de Michael em sua estrutura quando comparada ao produto natural bioativo (4.160).

O reconhecimento do caráter aceptor de Michael da função farmacofórica exometileno-γ-lactona permitiu que se formulasse a hipótese de que estes compostos atuariam nas células tumorais, formando adutos covalentes com nucleófilos biológicos (Figura 4.66).

A síntese de compostos estruturalmente mais simples, apresentando a unidade eletrofílica, aceptora de Michael, como ilustra o derivado ciclopentenônico (4.162, Figura 4.67), confirmou a hipótese da participação do grupamento farmacofórico desta classe de substâncias como aceptor de Michael na inibição do crescimento celular das células tumorais ensaiadas.

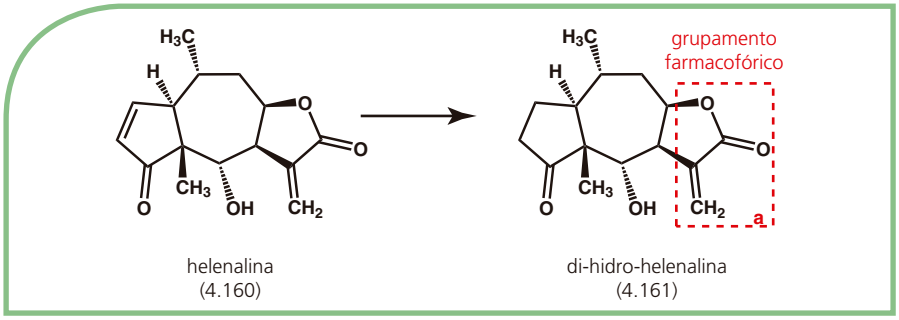


FIGURA **4.65** ▶ HELENALINA (4.160) E SEU DI-HIDRO DERIVADO (4.161).

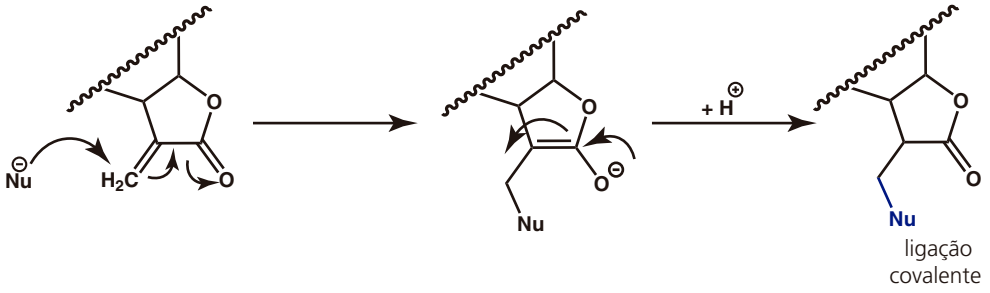


FIGURA **4.66** ▶ FORMAÇÃO DO BIOADUTO DE MICHAEL COM O FARMACÓFORO EXOMETILENO-γ-LACTONA α,β-INSATURADOS DE SESQUITERPENOLACTONAS ANTICÂNCER.

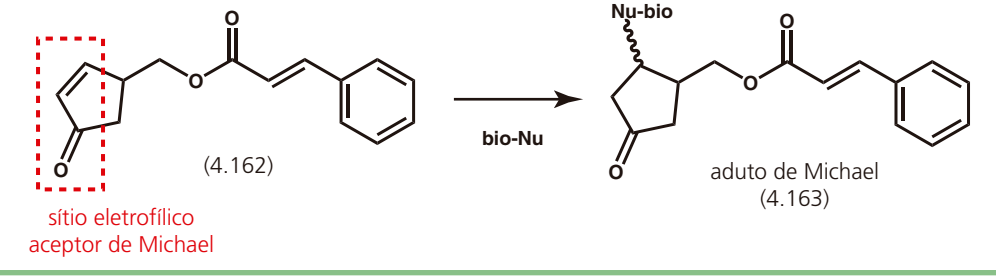
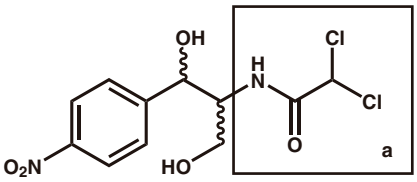


FIGURA **4.67** ▶ ADUTO DE MICHAEL (4.163).

GRUPAMENTO TOXICOFÓRICO

A presença da função α,α-dicloroacetamida (**a**) na estrutura do cloranfenicol (4.164), importante antibiótico inibidor da biossíntese de proteínas em microrganismos patogênicos, foi identificada como a principal unidade farmacofórica deste fármaco.



cloranfenicol
(4.164)

Entretanto, em função da presença desta funcionalidade, o cloranfenicol (4.164) tem suas propriedades tóxicas acentuadas, tendo sido proscrito em diversos países pelos severos efeitos adversos que provoca. O mecanismo molecular que explica estes efeitos tóxicos (Figura 4.68) foi elucidado, permitindo evidenciar que a função α,α-dicloroacetamida **a** do cloranfenicol (4.164) é responsável pela inibição suicida de enzimas fisiológicas. Esta função introduz uma grande labilidade ao grupamento metínico diclorado que sofre hidroxilação enzimática e subsequente transformação da α-cloridrina (4.165) transiente no cloreto de ácido correspondente (4.166). Este intermediário reativo sofre o ataque nucleofílico da lisina (Lys) (Figura 4.68), presente no sítio ativo de enzimas importantes para o ciclo evolutivo dos microrganismos e das células dos hospedeiros, formando adutos fármaco-proteínas (p. ex., 4.167), irreversivelmente ligados, traduzindo um potencial toxicofórico, mecanismo de ação dependente (Figura 4.68).

Outrossim, o cloranfenicol (4.164) foi o primeiro composto de emprego na terapêutica que apresentava a função nitroaromática, tida desde os tempos de Paul Ehrlich como uma função toxicofórica. De fato, a presença do grupamento nitroaromático introduz propriedades tóxicas à substância, graças aos processos oxirredutivos que operam na biofase, levando à bioformação de espécies radicalares lábeis e reativas que provocam a formação de bioadutos, responsáveis pela toxidez hepática destas substâncias.[84]

Não obstante o potencial tóxico do grupamento nitroaromático, a presença desta função em diversos quimioterápicos se explica pelo uso não contínuo que caracteriza o emprego terapêutico destes agentes. O reconhecimento das propriedades antibióticas do cloranfenicol (4.164) permitiu a descoberta, posteriormente, dos derivados nitroazolas, importante classe de fármacos antiparasitários, representada pela metronidazola (4.168) e a benzonidazola (4.169).

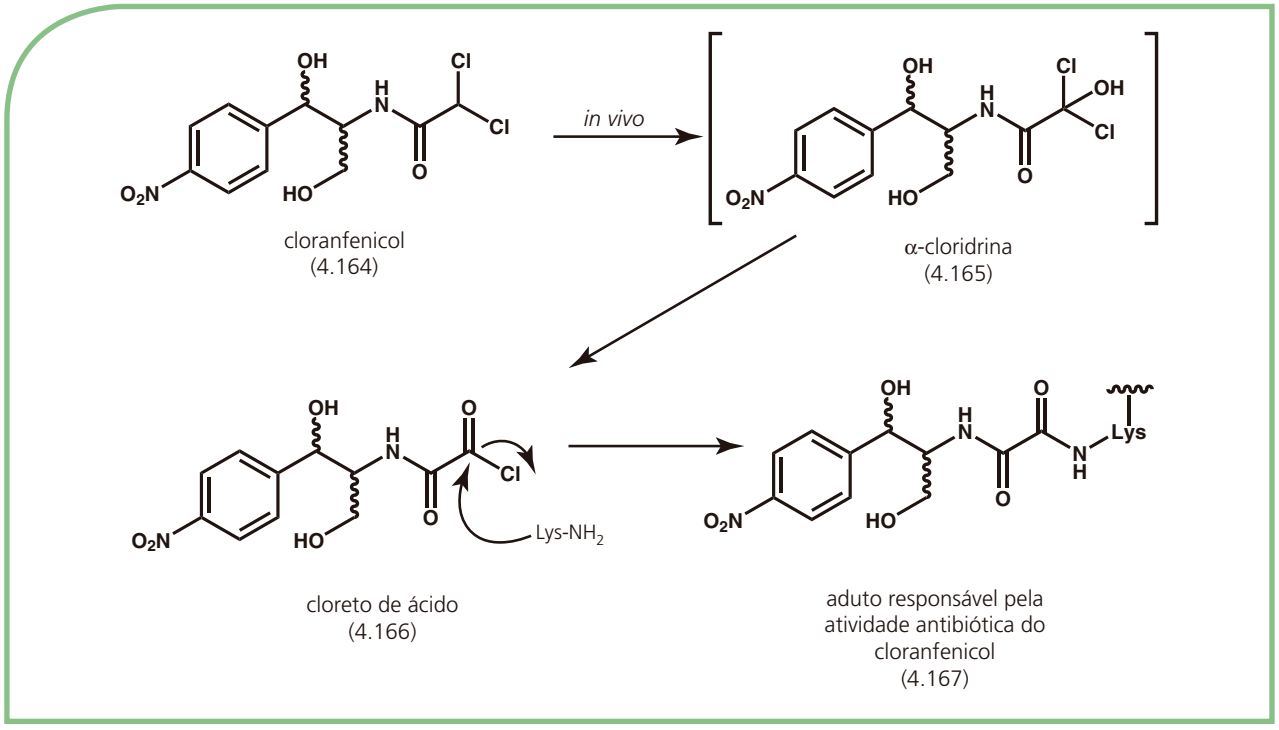
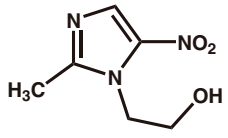
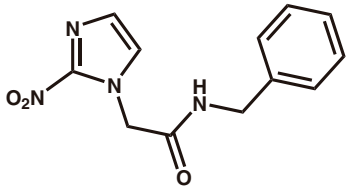


FIGURA **4.68** ▶ MECANISMO MOLECULAR DE AÇÃO DO CLORANFENICOL (4.164).



metronidazola
(4.168)



benzonidazola
(4.169)

Contudo, vale ressaltar que a presença do grupamento nitroaromático na molécula de um fármaco pode ser atributo importante de propriedades fisíco-químicas determinadas, fruto dos efeitos indutivos e de ressonância potentes, que esta função química possui (Figura 4.69). Por exemplo, derivados *meta*-nitroanilinas (p. ex., 4.170) são bases mais fortes do que seus regioisomêros *para*-nitroanilinas (p. ex., 4.171), em função dos efeitos eletrônicos do grupamento nitro diretamente conjugado à função amina, levando a significativa redução da basicidade destas *para*-nitroanilinas (Figura 4.69).

A Figura 4.70 ilustra esquematicamente alguns fragmentos moleculares com elevado potencial tóxico. Identificam-se fragmentos de distintas reatividades e muitos deles estão presentes em fármacos consagrados como arilaminas, isoxazolas, alcinos, entre outros. Entretanto, estes fragmentos, quando integrando a estrutura de fármacos, estão

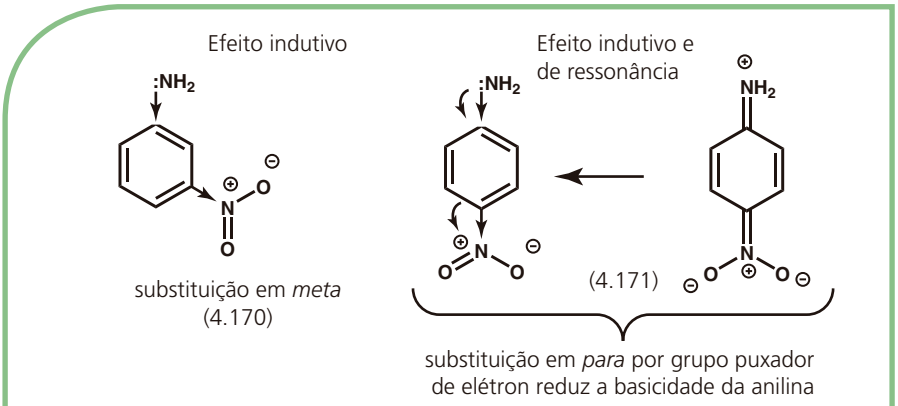


FIGURA **4.69** ▶ EFEITOS ELETRÔNICOS DO GRUPAMENTO NITRO NA BASICIDADE DAS ANILINAS (4.170 E 4.171).

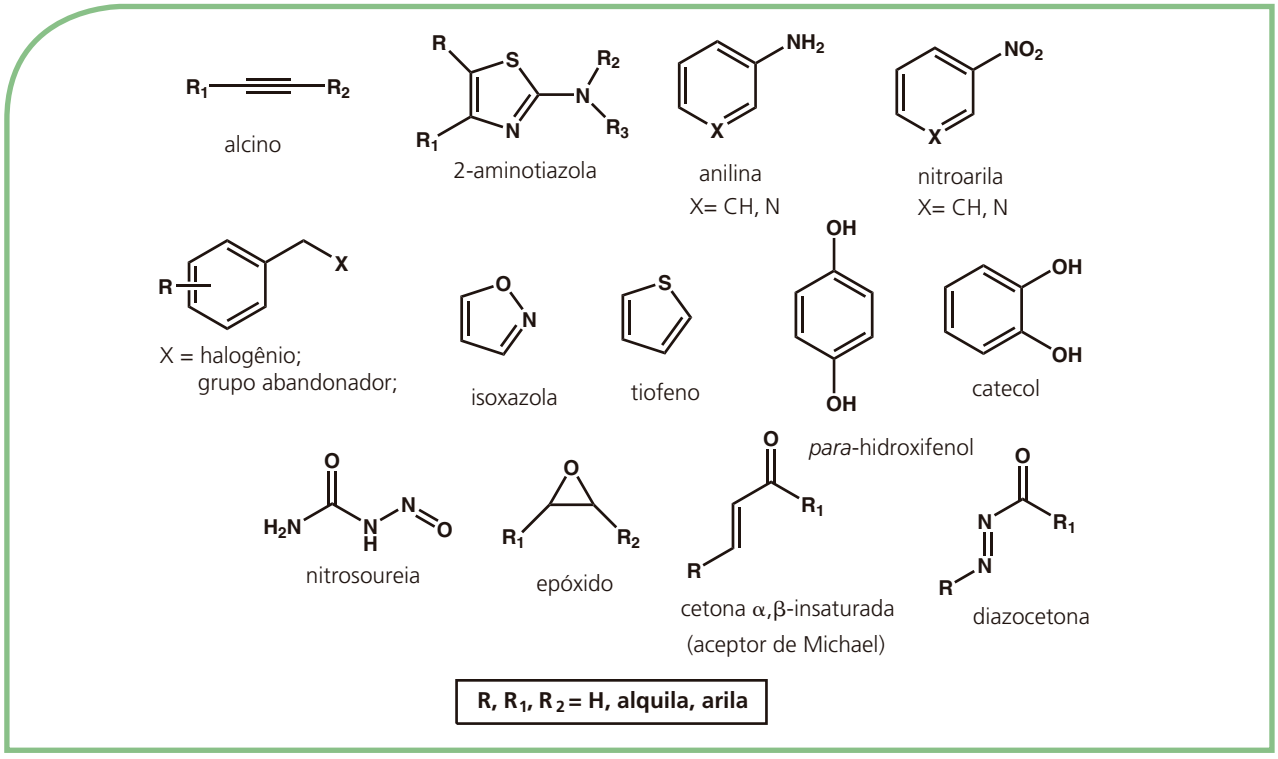


FIGURA **4.70** ▶ EXEMPLOS DE SUBUNIDADES ESTRUTURAIS POTENCIALMENTE TOXICOFÓRICAS.

geralmente substituídos ou localizados em regiões da molécula estericamente protegidas, o que previne sua ativação metabólica. Em alguns casos, a estrutura do fármaco pode conter mais de um destes fragmentos potencialmente toxicofóricos, o que pode aumentar o risco de toxicidade. De modo geral, a toxicidade destas diversas subunidades estruturais relaciona-se às suas propriedades eletrofílicas intrínsecas, ou seja, a capacidade de se transformar via processos de bioativação (p. ex., metabolismo hepático), em metabólitos ou intermediários eletrofílicos capazes de produzirem adutos com bionucleófilos essenciais.

A Figura 4.71 ilustra a toxicidade dos alcinos, que, quando oxidados na biofase, levam à formação de óxido de alceno, espécie extremamente reativa que, devido à tensão angular provocada pela geometria do sistema, existe na forma iônica aberta. Esta forma reage rapidamente com bionucleófilos, produzindo adutos estáveis. O sequestro destes bionucleófilos essenciais explica sua toxicidade, facilmente compreensível se considerarmos que bionucleófilos reativos são as bases heterocíclicas dos ácidos nucleicos. Considerando-se que R_1 e R_2 podem ser substituintes alquila, quando ambos carbonos acetilênicos estiverem alquilados, a proteção estérica sobre a ligação tripla é maior do que quando um do R_2 = H. Neste caso, a localização desta funcionalidade na estrutura do fármaco passa a ter maior importância. O norgestrel (4.172), contraceptivo largamente utilizado, apresenta em C-17 do esqueleto ciclopentanoperidrofenantreno um fragmento acetilênico, o que explica a presença em C-13 de um grupamento etila capaz de introduzir um impedimento estérico suficiente para proteger a ligação tripla da oxidação metabólica responsável pela formação de espécies eletrofílicas tóxicas, reativas frente a bionucleofilos, levando à formação dos adutos.

O derivado estreptozotocina (4.174, Figura 4.72) é um produto natural identificado, em 1950, no fungo *Streptomyces achromogenes,* com propriedades antibióticas por pesquisadores da Upjohn (agora parte da Pfizer) nos laboratórios de Kalamazoo, Michigan, nos EUA. Em meados da década de 1960, foram identificadas as propriedades tóxicas da estreptozotocina (4.174) para as células-β do pâncreas, sugerindo seu uso para

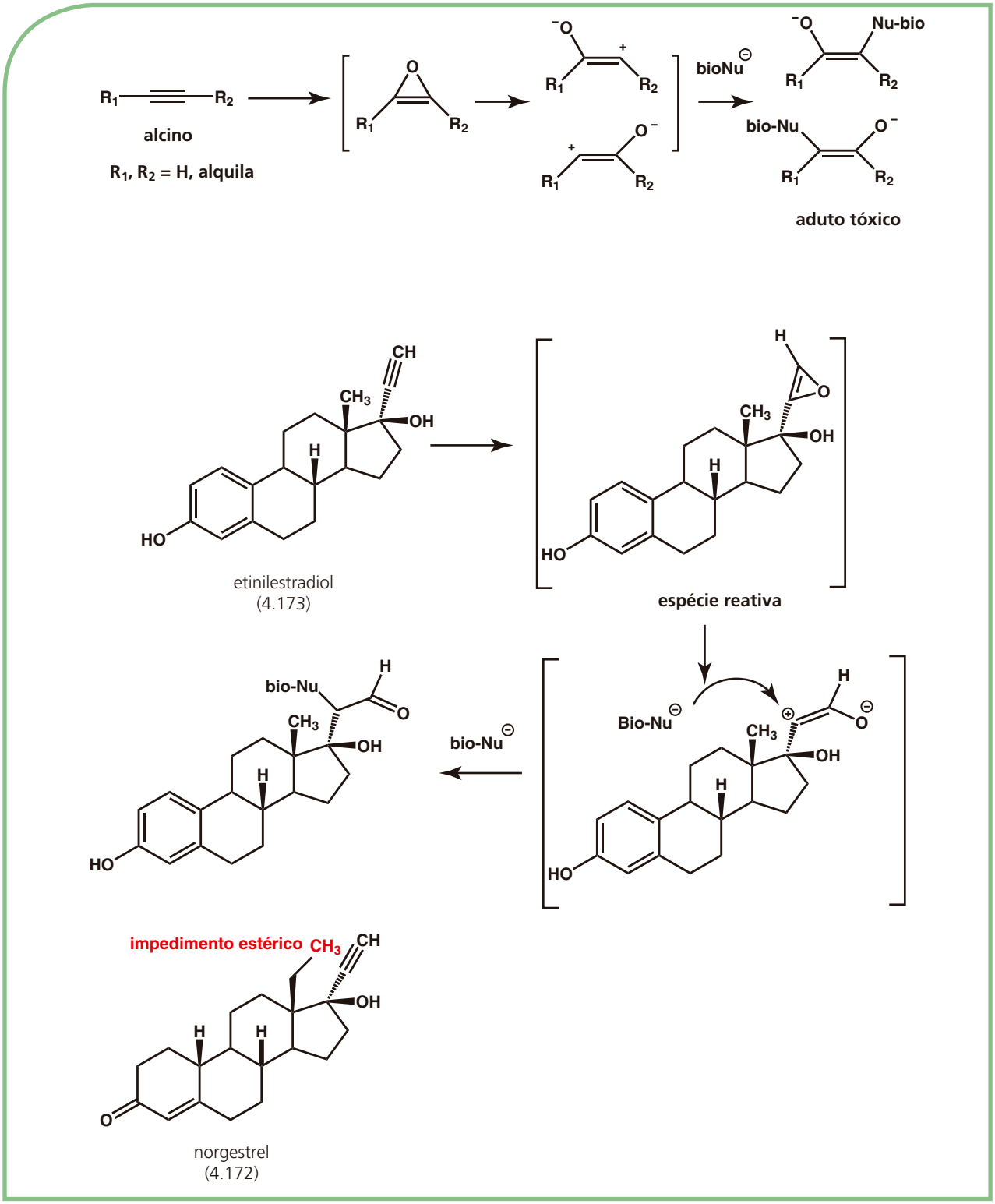
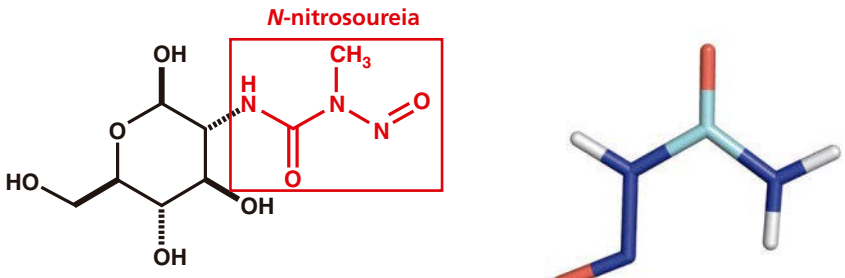


FIGURA **4.71** ▶ RAZÃO MOLECULAR DA TOXICIDADE DE COMPOSTOS ACETILÊNICOS COMO ETINILESTRADIOL (4.173) E A ESTRUTURA DO NORGESTREL (4.172).



estreptozotocina
(4.174)

FIGURA **4.72** ▶ ESTRUTURA DA ESTREPTOZOTOCINA E VISÃO 3D DO FRAGMENTO *N*-NITROSOUREIA.

o tratamento do câncer destas células, o que foi possível em 1982, comercializada com o nome de Zanosar®. A presença do fragmento *N*-nitrosoureia é o grupamento farmacofórico deste derivado piranosídico natural e é a subunidade toxicofórica responsável pela formação de espécies reativas na biofase.

REFERÊNCIAS

1. Fischer E. Über die optischen Isomeren des Traubenzuckers, der Gluconsäure und der Zuckersäure. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1890;23(2):2611-24.

2. Ganellin R. 1980 Award in medicinal chemistry: medicinal chemistry and dynamic structure-activity analysis in the discovery of drugs acting at histamine H2 receptors. J Med Chem. 1981;24(8):913-20.

3. Barreiro EJ, Fraga CAM, Rodrigues CR, Miranda ALP. Estratégias em química medicinal para a planejamento de fármacos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2001;37:269-92.

4. Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC recommendations 1998). Pure Appl Chem. 1998;70:1129-43.

5. Ganellin CR. Cimetidine. In: Lednicer D, editor. Chronicles of Drug Discovery. New York: Wiley; 1982. v. 1, p. 1-38.

6. Lacy BE, Weiser K. Gastrointestinal motility disorders: an update. Dig Dis. 2006;24(3-4):228-42.

7. King FD, Sanger GJ. Gastrointestinal motility enhancing agents. Annu Rep Med Chem. 1988;23:201-10.

8. Collins PW. Misoprostol. In: Lednicer D, editor. Chronicles of drug discovery. Washington: American Chemical Society; 1993. v. 3, p. 101-24.

9. Main BG, Tucker H. Beta blockers. In: Roberts SM, Price BJ, editors. Medicinal chemistry: the role of organic chemistry in drug research. London: Academic; 1985. p. 69-92.

10. Black JW, Durant GJ, Emmett JC, Ganellin CR. Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H2-receptor antagonist. Nature. 1974;248(443):65-7.

11. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischemic-heart-disease and related cardiovascular disorders. Drugs. 1986;31(5):376-429.

12. Fitzgerald JD. Atenolol. In: Goldberg ME, editor. Pharmacological and biochemical properties of drug substances. Washington: American Pharmaceutical; 1979. v. 2, p. 98-147.

13. Redshaw S. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and the design of cilazapril. In: Ganellin CR, Roberts SM, editors. In: Medicinal chemistry the role of the organic chemistry in drug research. 2nd ed. London: Academic; 1993. p. 163-86.

14. Ondetti MA, Cushman DW, Rubin B. Captopril. In: Lednicer D, editor. Chronicles of drug discovery. New York: Wiley; 1982. v. 2. p. 1-32.

15. Hitchings GH, Elion GB, Vander Werff H, Falco EA. Pyrimidine derivatives as antagonists of pteroylglutmatic acid. J Biol Chem. 1948;174:765-6.

16. Jarvest RL, Sutton D, Hodge RAV. Famciclovir, discovery and development of a novel antiherpesvirus agent. In: Borchardt RT, Freidinger RM, Sawer TK, Smith PL, editors. Integration of pharmaceutical discovery and development: case histories. New York: Plenum; 1998. p. 313-43.

17. Chung MC, Ferreira EI. The latentiation process in drug design. Quím Nova. 1999;22(1):75-84.

18. Harnden MR, Jarvest RL, Slawin AMZ, Williams DJ. Crystal and molecular-structures of the antiviral acyclonucleoside 9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl]guanine (BRL-39123, penciclovir) and its prodrug 9-[4-acetoxy-3-(acetoxymethyl)butyl]-2-aminopurine (BRL-42810, famciclovir). Nucleosides and Nucleotides. 1990;9(4):499-513.

19. Lin JH, Ostovic D, Vacca JP. The integration of medicinal chemistry, drug metabolism, and pharmaceutic research and development in drug discovery and development: the story of Crixivan®, an HIV protease inhibitor. In: Borchardt RT, Freidinger RM, Sawer TK, Smith PL, editors. Integration of pharmaceutical discovery and development: case histories. New York: Plenum; 1998. p. 233-55.

20. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, Broadhurst AV, Craig JC, Duncan IB, et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase-inhibitors. Science. 1990;248(4953):358-61.

21. Craig JC, Duncan IB, Hockley D, Grief C, Roberts NA, Mills JS. Antiviral properties of Ro 31-8959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase. Antiviral Res. 1991;16(4):295-305.

22. Galpin S, Roberts NA, O'connor T, Jeffries DJ, Kinchington D. Antiviral properties of the HIV-1 proteinase-inhibitor Ro 31-8959. Antivir Chem Chemother. 1994;5(1):43-5.

23. Peçanha EP, Antunes OAC, Tanuri A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. Quím Nova. 2002;25(6b):1108-16.

24. Janssen PA. The evolution of butyrophenones, haloperidol, and trifluperidol, from meperidine-like 4-phenylpiperidines. Int Rev Neurobiol. 1965;8:221-63.

25. Janssenpharmaceutica.be [Internet]. Beerse: Janssen; 2012 [capturado em: 6 fev. 2014]. Disponível em: http://www.janssenpharmaceutica.be/.

26. Grant S, Fitton A. Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. Drugs. 1994;48(2):253-73.

27. Green B. Focus on risperidone. Curr Med Res Opin. 2000;16(2):57-65.

28. Carini DJ, Christ DD, Duncia JV, Pierce ME. The discovery and development of angiotensin II antagonists. In: Borchardt RT, Freidinger RM, Sawer TK, Smith PL, editors. Integration of pharmaceutical discovery and development: case histories. New York: Plenum; 1998. p. 29-56.

29. Roberts DA. Enzyme inhibitors. In: King FD, editor. Medicinal chemistry: principles and practice. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 1994. p. 36-52.

30. Carini DJ, Duncia JV, Aldrich PE, Chiu AT, Johnson AL, Pierce ME, et al. Nonpeptide angiotensin II Receptor antagonists: the discovery of a series of N-(biphenylylmethy1) imidazoles as potent, orally active antihypertensives. J Med Chem. 1991;34(8):2525-47.

31. Singh H, Chawla AS, Kapoor VK, Paul D, Malhotra RK. Medicinal chemistry of tetrazoles. In: Ellis GP, West GB, editors. Progress in Medicinal Chemistry 17. Amsterdam: Elsevier; 1980. p. 151-83.

32. Tainer ML, Ferris AJ. Aspirin in modern therapy. New York: Bayer; 1969.

33. Mann J. Murder, magic and medicine. Oxford: Oxford University; 1992. p. 82-96, 115.

34. Carroll FI, Blackwell JT. Optical isomers of aryl-2-piperidylmethanol antimalarial agents. Preparation, optical purity, and absolute stereochemistry. J Med Chem. 1974;17(2):210-9.

35. Davidson MW, Griggs BG, Boykin DW, Wilson WD. Molecular structural effects involved in the interaction of quinolinemethanolamines with DNA. Implications for antimalarial action. J Med Chem. 1977;20(9):1117-22.

36. Fish NP, De Angelis NJ. Meperidine. Anal Profiles Drug Subs. 1072;1:175-205.

37. Chen GL, Yang L, Rowe TC, Halligan BD, Tewey KM, Liu LF. Nonintercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II. J Biol Chem. 1984;259(21):13560-6.

38. Charlier R. A new synthetic coronary dilator. Pharmacological study. Acta Cardiol Suppl. 1959;7:1-60.

39. Chow MS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. Ann Pharmacother. 1996;30(6):637-43.

40. Singh BN. Amiodarone: the expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. Clin Cardiol. 1997;20(7):608-18.

41. van Agtmael MA, Eggelte TA, van Boxtel CJ. Artemisinin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication. Trends Pharmacol Sci. 1999;20(5):199-205.

42. Li Y, Zhu YM, Jiang HJ, Pan JP, Wu GS, Wu JM, et al. Synthesis and antimalarial activity of artemisinin derivatives containing an amino group. J Med Chem. 2000;43(8):1635-40.

43. Robert A, Meunier B. Is alkylation the main mechanism of action of the antimalarial drug artemisinin? Chem Soc Rev. 1998;27:273-9.

44. Golenser J, Waknine JH, Krugliak M, Hunt NH, Grau GE. Current perspectives on the mechanism of action of artemisinins. Int J Parasitol. 2006;36(14):1427-41.

45. Avery MA, Alvim-Gaston M, Woolfrey JR. Synthesis and structure-activity relationships of peroxidic antimalarials based on artemisinin. Advances in Medicinal Chemistry. 1999;4:125-217.

46. Vroman JA, Alvim-Gaston M, Avery MA. Current progress in the chemistry, medicinal chemistry and drug design of artemisinin based antimalarials. Curr Pharm Des. 1999;5(2):101-38.

47. Posner GH, Ploypradith P, Parker MH, O'Dowd H, Woo SH, Northrop J, et al. Antimalarial, antiproliferative, and antitumor activities of artemisinin-derived, chemically robust, trioxane dimers. J Med Chem. 1999;42(21):4275-80.

48. Posner GH, Parker MH, Northrop J, Elias JS, Ploypradith P, Xie S, et al. Orally active, hydrolytically stable, semisynthetic, antimalarial trioxanes in the artemisinin family. J Med Chem. 1999;42(2):300-4.

49. Posner GH, Paik IH, Chang W, Borstnik K, Sinishtaj S, Rosenthal AS, et al. Malaria-infected mice are cured by a single dose of novel artemisinin derivatives. J Med Chem. 2007;50(10):2516-9.

50. Woolfrey JR, Rodrigues CR, Alvim-Gaston M, Barreiro EJ, Cohen FE, Avery MA. Hologram QSAR (HQSAR) of artemisinin analogs. In: Abstracts: 217th ACS National Meeting, Anaheim, CA, March 21-25, 1999. Washington: American Chemical Society; 1999.

51. Spande TF, Garraffo HM, Edwards MW, Yeh HJC, Pannell L, Daly JW. Epibatidine: a novel (chloropyridyl)azabicycloheptane with potent analgesic activity from an ecuatorian poison frog. J Am Chem Soc. 1992;114(9):3475-8.

52. Beers WH, Reich E. Structure and activity of acetylcholine. Nature. 1970;228:917-22.

53. Dukat M, Damaj MI, Glassco W, Dumas D, May EL, Martin BR, et al. Epibatidine: a very high affinity nicotine-receptor ligand. Med Chem Res. 1993;4:131-9.

54. Glennon RA, Herndon JL, Dukat M. Epibatidine-aided studies toward definition of a nicotine receptor pharmacophore. Med Chem Res. 1994;4:461-73.

55. Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, Curzon P, Donnelly-Roberts D, Puttfarcken PS, et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Science. 1998;279(5347):77-81.

56. Silva NM, Tributino JL, Miranda AL, Barreiro EJ, Fraga CA. New isoxazole derivatives designed as nicotinic acetylcholine receptor ligand candidates. Eur J Med Chem. 2002;37(2):163-70.

57. Kingston DG. The chemistry of taxol. Pharmacology and Therapeutics. 1991;52(1):1-34.

58. Kingston DGI, Molinero AA, Rimoldi JM. The taxane diterpenoids. In: Herz W, Kirby GM, Moore RE, Steglich W, Tamm C, editors. Progress in the chemistry of organic natural products. Viena: Springer-Verlag; 1993. v. 61. p. 1-206.

59. Wall ME, Wani MC. Camptothecin and taxol: discovery to clinic-thirteenth bruce F. Cain memorial award lecture. Cancer Res. 1995;55(4):753-60.

60. Kingston DG. Recent advances in the chemistry of taxol. J Nat Prod. 2000;63(5):726-34.

61. Correa AG. Taxol: da descoberta ao uso terapêutico. Quím Nova. 1995;18(5):460-7.

62. Potier P. Rhône-Poulenc lecture. Search and discovery of new antitumor compounds. Chem Soc Rev. 1992;21(2):113-9.

63. Nicolaou KC, Guy RK. Total synthesis of taxol and designed taxoids. In: Foye WO, Lemke TL, Williams DA, editors. Principles of medicinal chemistry. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 69-87.

64. Horwitz SB. Mechanism of action of taxol. Trends Pharmacol Sci. 1992;13:134-6.

65. Nicolaou KC, Dai WM, Guy RK. Chemistry and biology of taxol. Angew Chem Int Ed Engl. 1994;33(1):15-44.

66. Feller DR, Hagerman LM, Newman HAI, Witiak DT. Antilipidemic drugs. In: Foye WO, Lemke TL, Williams DA, editors. Principles of medicinal chemistry. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 499-534.

67. Goldstein JL, Brown MS. A receptor-mediated pathway for colesterol homeostasis [Internet]. Stockholm: Nobel Prize; 1985 [capturado em 10 mar. 2014]. Disponível em: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/brown-goldstein-lecture.pdf.

68. Endo A. Compactin (ML-236B) and related compounds as potential cholesterol-lowering agents that inhibit HMG-CoA reductase. J Med Chem. 1985;28(4):401-5.

69. Patchett AA. 2002 Alfred Burger Award Address in Medicinal Chemistry. Natural products and design: interrelated approaches in drug discovery. J Med Chem. 2002;45(26):5609-16.

70. Nakamura CE, Abeles RH. Mode of interaction of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase with strong binding inhibitors: compactin and related compounds. Biochemistry. 1985;24(6):1364-76.

71. Hoffman WF, Alberts AW, Anderson PS, Chen JS, Smith RL, Willard AK. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 4. Side-chain ester derivatives of mevinolin. J Med Chem. 1986;29(5):849-52.

72. Endo A, Hasumi K. HMG-CoA reductase inhibitors. Nat Prod Rep. 1993;10(6):541-50.

73. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(7):517-23.

74. Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld RJ. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. Int J Cardiol. 2006;109(1):7-15.

75. Thiry A, Dogné JM, Masereel B, Supuran CT. Targeting tumor-associated carbonic anhydrase IX in cancer therapy. Trends Pharmacol Sci. 2006;27(11):566-73.

76. Parasrampuria J. Acetazolamide. Analytical Profiles Drug Substances and Excipients. 1993;22:1-32.

77. Brittain HG. Chlorthiazide. Analytical Profiles Drug Substances. 1990;18:33-56.

78. Ebihara A, Tawara K, Oka T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of a slow-release formulation of furosemide in man. Arzneimittelforschung. 1983;33(1):163-6.

79. Williamson HE. Furosemide and ethacrynic acid. J Clin Pharmacol. 1977;17:663-72.

80. Irvin JD, Vlasses PH, Huber PB, Feinberg JA, Ferguson RK, Scrogie JJ, et al. Different pharmacodynamic effects of the (+) and (-) enantiomers of indacrinone in man. Clin Pharmacol Ther. 1980;27:260.

81. Kupchan SM, Eakin MA, Thomas AM. Tumor inhibitors. 69. Structure-cytotoxicity relationships among the sesquiterpene lactones. J Med Chem. 1971;14(12):1147-52.

82. Barton DHR, De Mayo P. Recent advances in sesquiterpenoid chemistry. Q Rev Chem Soc. 1957;11:189-211.

83. Kupchan SM, Hemingway RJ, Werner D, Karim A. Tumor inhibitors. XLVI. Vernolepin, a novel sesquiterpene dilactone tumor inhibitor from Vernonia hymenolepis A. Rich. J Org Chem. 1969;34(12):3903-7.

84. Bories GF, Cravedi JP. Metabolism of chloraniphenicol: a story of nearly 50 years. Drug Metab Rev. 1994;26(4):767-83.

LEITURA SUPLEMENTAR

Anderson AC. The process of structure-based drug design. Chem Biol. 2003;10(9):787-97.

Aparoy P, Reddy KK, Reddanna P. Structure and ligand based drug design strategiesin the development of novel 5-LOX inhibitors. Curr Med Chem. 2012;19:3763-78.

Kaul PN. Drug discovery: past, present and future. Prog Drug Res. 1998;50:9-105.

Lamouri A, Heymans F, Tavet F, Dive G, Batt JP, Blavet N, et al. Design and modeling of new platelet-activating factor antagonists. 1. Synthesis and biological activity of 1,4-bis (3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-2-[[(substitutes carbonyl and carbamoyl)oxy]methyl] piperazines. J Med Chem. 1993;36(8):990-1000.

Lombardino JG, Lowe JA 3rd. The role of medicinal chemist in the drug discovery--then and now. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(10):853-62.

Mandal S, Moudgil M, Mandal SK. Rational drug design. Euv J Pharmacol. 2009;625:90-100.

Mavromoustakos T, Durdagi S, Koukoulitsa C, Simcic M, Papadopoulos MG, Hodoscek M. Strategies in the rational drug design. Curr Med Chem. 2011;18:2517-30.

Sams-Dodd F. Target-based drug discovery: is something wrong? DDT. 2005;10:139-47.

Stepan AF, Mascitti V, Beaumont K, Kalgutkar AS. Metabolism-guided drug design. Med Chem Commun. 2013;4:631-52.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

5

UMA INTRODUÇÃO À MODELAGEM MOLECULAR APLICADA À QUÍMICA MEDICINAL

CARLOS MAURICIO R. SANT'ANNA

A interação efetiva entre um fármaco e sua biomacromolécula-alvo, geralmente uma proteína, depende em grande parte da complementaridade estérica e eletrônica entre as duas estruturas moleculares. Com base nessa premissa, o planejamento moderno de novos candidatos a fármacos tem sido cada vez mais auxiliado por informações detalhadas sobre a estrutura (ou de propriedades decorrentes da estrutura), quer seja da proteína-alvo, quer seja de conjuntos de moléculas bioativas.

Embora existam métodos experimentais de determinação da estrutura molecular, como a difração de raios X e a ressonância magnética nuclear, a aplicação rotineira desses métodos em química medicinal é limitada pela complexidade das estruturas das proteínas (e de seus complexos de interação) e pelo tamanho dos conjuntos de moléculas avaliadas como ligantes dessas proteínas. Uma alternativa aos métodos experimentais de determinação da estrutura é a modelagem molecular. Não há dúvida de que os métodos da modelagem molecular são, em geral, muito mais rápidos (e menos custosos) na obtenção de informações sobre a estrutura molecular do que os métodos experimentais, mas a primeira dificuldade que um iniciante interessado em usar a modelagem molecular encontra é a grande quantidade de métodos disponíveis. Exatamente qual informação pode ser extraída de cada método? E qual o nível de confiança que se pode ter na qualidade dessa informação?

Para responder a essas perguntas e obter o máximo de cada método na resolução de problemas de interesse da química medicinal é preciso entender como os métodos da modelagem molecular funcionam. Esse é o objetivo deste capítulo, em um nível introdutório, devido à extensão do assunto. Ao final deste capítulo, há uma série de referências recomendadas aos leitores interessados em uma visão mais profunda e detalhada da teoria matemática por trás dos métodos de modelagem molecular e sobre o funcionamento dos programas desenvolvidos para implementá-los.

PROGRAMAS DE MODELAGEM MOLECULAR

No escopo da química medicinal, a modelagem molecular pode ser usada para fazer o **Planejamento de Fármacos Auxiliado por Computadores** (CADD, do inglês

Computer Assisted Drug Design). Como qualquer procedimento que utiliza computadores, o CADD depende do uso de programas específicos, alguns disponibilizados comercialmente e outros que podem ser baixados gratuitamente em sítios de domínio público na *Internet* (para alguns exemplos, veja a listagem disponível em click2drug.org[1]).

As estratégias empregadas para o CADD podem ser divididas em dois grandes grupos, o **Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura dos Ligantes** (LBDD, do inglês *Ligand Based Drug Design*), aplicado quando se dispõe de informações sobre a estrutura dos compostos bioativos e sobre suas atividades biológicas, e o **Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura do Receptor** (SBDD, do inglês *Structure Based Drug Design*), aplicado quando se dispõe também de informações sobre a estrutura do alvo bioquímico da ação dos compostos bioativos. Qualquer que seja a estratégia escolhida para realizar o estudo, ela geralmente se inicia com o uso de programas para a construção de modelos de estruturas moleculares, que podem ser moléculas pequenas ou macromoléculas, como as proteínas.

Os programas de modelagem molecular partem de uma proposta inicial da estrutura da molécula e utilizam algum método teórico (ou um conjunto deles) para produzir um modelo otimizado dessa estrutura. Um bom critério para se avaliar o grau de otimização dessa estrutura é a sua energia: quanto menor ela for, melhor a estrutura. É importante destacar que o mínimo de energia de uma molécula no vácuo não é necessariamente o mesmo se a molécula estiver em solução aquosa ou no interior de uma proteína, mas, qualquer que seja o meio circundante, é importante que o programa seja capaz de encontrar o mínimo de energia para a estrutura sob aquele determinado conjunto de condições.

Por outro lado, há situações em que é interessante modelar estruturas de alta energia: a estrutura de maior energia em relação à coordenada de uma reação química, o estado de transição, traz informações importantes para o estudo da cinética da reação. Em química medicinal, essas estruturas podem auxiliar no planejamento dos análogos do estado de transição, uma importante classe de inibidores enzimáticos.

Assim, um programa de modelagem deve ser capaz de determinar a energia em função da estrutura molecular, a qual é representada por um conjunto de parâmetros. Estes parâmetros podem ser, por exemplo, coordenadas cartesianas dos átomos, ou seja, as posições atômicas definidas relativamente à origem de um sistema de eixos x, y, z, ou coordenadas internas, isto é, as distâncias de ligação, os ângulos de ligação e os ângulos diedros que caracterizam a estrutura (Figura 5.1). Toda vez que se desenha uma estrutura molecular em um programa e essa estrutura é gravada, gera-se um arquivo de entrada, que geralmente tem como base um desses tipos de coordenadas. Também podem estar presentes informações adicionais úteis para o programa específico que será usado na manipulação ou representação da estrutura, como as cargas atômicas ou a "natureza" de cada átomo (p. ex., se um átomo de carbono é do tipo alifático ou aromático ou

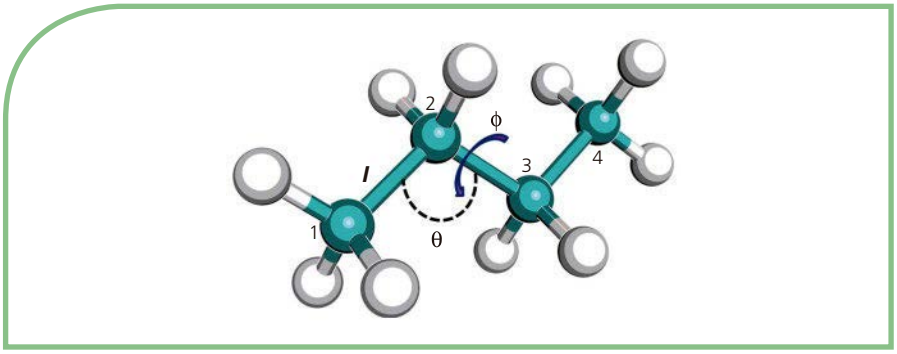


FIGURA **5.1** ▶ EXEMPLOS DE COORDENADAS INTERNAS EM UMA ESTRUTURA MOLECULAR: *L* É A DISTÂNCIA DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS 1 E 2, θ É O ÂNGULO ENTRE AS LIGAÇÕES 1-2 E 2-3 E ϕ É O ÂNGULO DIEDRO, OU SEJA, O ÂNGULO ENTRE OS PLANOS DEFINIDOS PELOS ÁTOMOS 1-2-3 E 2-3-4.

se pertence a um determinado aminoácido em uma proteína), resultando em dezenas de tipos diferentes de arquivos de entrada.

A superfície que representa a energia em função das posições de todos os átomos que compõe o sistema molecular é chamada superfície de energia potencial (SEP). Em geral, são representados apenas cortes desta superfície multidimensional como, por exemplo, a energia em função da torção de um determinado ângulo diedro da estrutura ou a energia em função da aproximação de dois átomos localizados em duas estruturas envolvidas em uma reação química.

Devido à complexidade da SEP mesmo de sistemas moleculares com poucos átomos, é preciso que o programa disponha de algum método automático de busca de mínimos de energia em função de modificações no conjunto de parâmetros que caracterizam a estrutura molecular. Como acontece com qualquer função matemática contínua, a aproximação de um mínimo de energia em um processo de busca é caracterizada por um gradiente (a primeira derivada da energia em função dos parâmetros estruturais) tendendo a zero. Os métodos de minimização de energia mais comuns avaliam a primeira derivada, e alguns avaliam a segunda derivada da energia para buscar os mínimos de energia para as estruturas.[2] Os programas normalmente têm um tempo de cálculo e/ou um número de etapas (ciclos) padrão no processo de minimização de energia. Se esse limite for alcançado, o processo é interrompido e são apresentados os resultados obtidos. Um valor de gradiente alto indica que a estrutura ainda não convergiu a um mínimo, sendo necessário o prosseguimento no processo de minimização.

Os programas geralmente dispõem de diferentes algoritmos de busca de mínimos de energia, alguns mais indicados para o início e outros para o fim do processo; uma escolha adequada de um método ou da combinação de métodos pode contribuir muito para a eficiência do processo. A modelagem de estados de transição é um caso especial, já que a estrutura final deve ser um mínimo para todos os parâmetros estruturais, exceto a coordenada de reação, para a qual a energia deve ser um máximo. Algoritmos específicos para a otimização estrutural de estados de transição foram desenvolvidos[2] e se encontram disponíveis na maioria dos programas de modelagem.

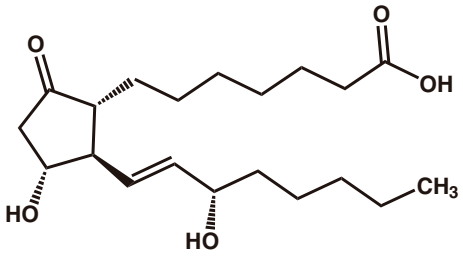
ANÁLISE CONFORMACIONAL

Normalmente, muitos mínimos locais estão presentes na SEP e é comum que a aplicação de algum algoritmo de minimização de energia apenas conduza ao mínimo mais próximo da geometria inicial do sistema. Isto é muito comum no caso da energia em função da torção dos ângulos diedros, ou seja, da energia conformacional. Em princípio, o mínimo absoluto só pode ser encontrado por meio de uma análise conformacional sistemática do sistema molecular.

A maneira mais rigorosa de se realizar essa análise é a chamada *pesquisa de grade*, em que cada ângulo diedro da estrutura é varrido independentemente. Contudo, a aplicação desse procedimento é limitada porque o número de confôrmeros a ser analisado equivale a $(360°/\theta)^n$, em que θ é o incremento usado no processo de varredura do ângulo diedro e n é o número de ligações avaliadas. Apenas para se ter uma ideia do nível de dificuldade do problema, uma pesquisa de grade com um incremento de 60° das ligações saturadas C-C da prostaglandina E1 (PGE1, 5.1) envolveria mais de 2 bilhões e 100 milhões de estruturas, isso sem considerar as possibilidades conformacionais do anel de ciclopentanona! É evidente que, mesmo com métodos computacionais, a pesquisa de grade torna-se proibitiva à medida que cresce o número de ângulos diedros da estrutura.

Diante dessas dificuldades, várias metodologias foram desenvolvidas para o tratamento eficiente do problema da análise conformacional.[3] Algumas destas estratégias são, por exemplo:

I. Uma filtragem prévia do espaço conformacional, eliminando regiões que contenham combinações de ângulos diedros que provavelmente irão



PGE_1
(5.1)

conduzir a energias altas, como as que levam a choques entre átomos. No caso de proteínas, as regiões improváveis do espaço conformacional podem ser determinadas com os *diagramas de Ramachandran*, que representam a estabilidade relativa em função dos dois principais ângulos diedros da cadeia polipeptídica (ver Item Modelagem de proteínas),[4] restringindo-se, então, a análise conformacional ao restante do espaço.

II. O congelamento de ligações que contribuem de forma desprezível para a energia do sistema; um grupo metila, por exemplo, pode ser tratado como um conjunto de "átomos unidos".

III. A separação das rotações de ligações em dois ou mais conjuntos sem interação, seguida da análise sistemática separada para cada conjunto; por exemplo, quatro ligações giradas em conjunto com um incremento de 30° gerariam de $(360°/30°)^4 = 20.736$ confôrmeros, enquanto a análise de dois conjuntos de duas ligações produziria $2\times(360°/30°)^2 = 288$ confôrmeros no total. Isso pode ser bastante útil no caso de um estudo conformacional envolvendo estruturas que contenham um mesmo "núcleo" molecular ao qual são adicionados diferentes substituintes.

IV. Uso de métodos estocásticos, como o *método de Monte Carlo*; neles, é feita uma análise estatística da SEP, baseada em "saltos" aleatórios entre as conformações do sistema molecular. Cada nova geometria gerada aleatoriamente serve como ponto de partida para a próxima etapa se a sua energia for menor do que a da geometria anterior. Quando isso não acontece, o fator de Boltzmann correspondente é calculado e comparado com um número entre 0 e 1, gerado aleatoriamente. Caso o fator de Boltzmann seja maior do que esse número, a geometria é aceita; caso contrário, a antiga geometria é usada para a próxima etapa. Isso gera uma sequência de conformações que podem ser selecionadas para uma minimização subsequente. Além de esse procedimento assegurar que as geometrias obedeçam a uma distribuição de Boltzmann, a possibilidade de aceitar conformações de energia mais alta do que a anterior permite que se escape de mínimos locais de energia.

Os métodos de Monte Carlo são úteis na busca de distribuições em grandes conjuntos de moléculas, como nos estudos que incluem a presença de moléculas do solvente. A natureza aleatória dos saltos torna possível ao sistema mover-se entre pontos da SEP, sem que haja necessidade de avaliação de todos os pontos no caminho entre eles, como ocorre na análise sistemática. Esses métodos também podem ser empregados no cálculo de médias estatísticas de propriedades do sistema. Contudo, a natureza aleatória do método não permite que propriedades dependentes do tempo sejam calculadas para o sistema.

MÉTODOS

As funções usadas na determinação da energia de estruturas moleculares têm como base predominantemente duas aproximações teóricas: a aproximação clássica, que inclui os métodos da mecânica molecular e da dinâmica molecular, e a aproximação quântica, que inclui os métodos *ab initio* e semiempíricos.[2,5] De modo geral, a escolha entre estas aproximações depende das propriedades que se deseja avaliar, da precisão desejada e da capacidade computacional disponível para a realização dos cálculos.

MÉTODOS CLÁSSICOS

MECÂNICA MOLECULAR

Na mecânica molecular, as moléculas são descritas como um conjunto de "átomos conectados", em vez de núcleos e elétrons. O modelo da mecânica molecular é justificável porque os parâmetros associados a conjuntos de átomos, como as distâncias e ângulos de ligação, permanecem razoavelmente constantes entre estruturas diferentes, desde que o tipo e a hibridação dos átomos envolvidos sejam os mesmos. O modelo da mecânica molecular assume que um afastamento dos parâmetros de seus valores "ideais" resulta em penalidades energéticas para a geometria molecular, que dependem de cons-

tantes características daquele determinado parâmetro. O conjunto das funções que definem o comportamento da energia em função da variação dos respectivos parâmetros é chamado *campo de força*.[6]

O princípio do método pode ser ilustrado considerando-se o perfil de energia de uma ligação química (E_l) em função da distância l entre os átomos. Na região próxima do mínimo de energia, que é a região de maior interesse em estudos de modelagem molecular, o perfil de energia em função da distância interatômica é, em geral, bem-descrito assumindo-se um modelo harmônico (lei de Hooke), sendo a constante de força de estiramento da ligação k_l a constante de proporcionalidade entre a energia E_l e o afastamento da distância interatômica l do seu valor "natural" l_0 (Equação 5.1).

$$\text{Equação 5.1} \qquad E_l = k_l(l - l_0)^2$$

Os valores de k_l e de l_0 são parâmetros constantes armazenados no programa para cada tipo de ligação. Os parâmetros específicos desta e de outras funções são geralmente extraídos de informações experimentais e, por isso, esses métodos são também chamados *paramétricos* ou *empíricos*. Esta e outras funções que envolvem átomos quimicamente ligados, como a energia de deformação de ângulos de ligação e a energia de torção de ligações, são chamadas de *termos ligados* do campo de força.

Os campos de força usados atualmente também incluem termos para interações atômicas a distância, ou seja, efeitos entre átomos com uma separação maior do que três ligações. Estes são chamados de *termos não ligados*, geralmente agrupados em dois tipos: de van der Waals e eletrostático (ou de Coulomb). Muitas formas diferentes para o termo de van der Waals têm sido usadas, mas a mais comum é a soma de termos de repulsão e de atração de Lennard-Jones, conhecida como potencial 6-12 (Equação 5.2):

$$\text{Equação 5.2} \qquad E_{vdW} = \frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^{6}}$$

em que A e B são constantes e r_{ij} é a distância entre os átomos i e j. Repulsões de curta distância são representadas pelo termo $1/r_{ij}^{12}$, enquanto as forças atrativas causadas pelos efeitos de dispersão de London são descritas pelo termo $-1/r_{ij}^{6}$. Assim, nas distâncias curtas, predomina o termo repulsivo.

Em geral, o termo eletrostático é obtido pela aplicação da lei de Coulomb entre pares de átomos com cargas parciais q_i e q_j, separados por uma distância r_{ij} (Equação 5.3),

$$\text{Equação 5.3} \qquad E_{el} = \frac{q_i q_j}{D_q r_{ij}}$$

em que D_q é a constante dielétrica efetiva, que depende do meio circundante; podem ser usados valores fixos apropriados ou proporcionais à distância entre as cargas. No caso dos sistemas estudados em química medicinal, é comum o uso da constante dielétrica da água, 78. Estudos sugerem que, no interior de proteínas, o valor adequado é bem mais baixo, 4, mas esse valor pode aumentar para 20 a 30 próximo à superfície da proteína.[7,8] Em alguns campos de força, termos eletrostáticos adicionais para a interação dipolo-dipolo e carga-dipolo são incluídos.

Um recurso que reduz o tempo de cálculo para sistemas com muitos átomos é o emprego de distâncias a partir das quais as interações são consideradas desprezíveis para os termos de van der Waals e eletrostáticos (distância de corte ou "*cutoff*"). Com isso, interações de longa distância, relativamente insignificantes para a energia total, são eliminadas do cálculo.

Nos campos de força aplicados a sistemas em que as ligações de hidrogênio são de grande importância, como é o caso das proteínas, uma função de energia específica para as ligações de hidrogênio pode ser incluída para se assegurar a representação adequada da geometria destas ligações. Essa função também é constituída de um termo atrativo e outro repulsivo, mas com constantes específicas para a ligação de hidrogênio, já que a força da ligação de hidrogênio está em geral na faixa de 2 a 5 kcal/mol, enquanto as interações de van der Waals são bem mais fracas (0,1 a 0,2 kcal/mol).

Uma análise cuidadosa da geometria molecular mostra que os vários parâmetros não são totalmente independentes. Por exemplo, a distância de ligação entre dois átomos é mais longa e os ângulos de ligação são mais abertos em um confôrmero *sin*-periplanar do que em um confôrmero *anti*periplanar. Por isso, os campos de força de melhor qualidade incluem termos que combinam dois ou mais tipos de função nos chamados termos cruzados. No caso de sistemas biomoleculares, exemplos dos campos de força mais utilizados são AMBER, CHARMM, GROMOS e OPLS.

DINÂMICA MOLECULAR

Em sistemas reais, a energia cinética dos átomos permite que colisões intermoleculares e que mudanças conformacionais aconteçam a todo instante. A teoria do encaixe induzido, desenvolvida inicialmente por Koshland e colaboradores,[9] com base em sistemas enzimáticos, já propunha que a interação entre a enzima e o seu substrato deve ser acompanhada por mudanças conformacionais. O mesmo processo pode ocorrer na interação de inibidores com enzimas ou agonistas e antagonistas com receptores. Ao menos nos casos em que esses movimentos apresentem maior amplitude, a inclusão do movimento molecular pode levar a uma melhor descrição do processo de interação entre um fármaco e seu receptor.[10]

Dentro da aproximação clássica, o modelagem do movimento em sistemas moleculares é feita por meio da dinâmica molecular (DM). A resolução das equações de movimento da DM representa a evolução no tempo dos movimentos moleculares, chamada trajetória, e pode ser usada para o estudo de propriedades que dependam do tempo, tais como a difusão, o dobramento de cadeias moleculares e a distribuição de moléculas de solvente ao redor de um soluto, entre outros. Em um cálculo de DM, as moléculas que tenham certa energia cinética podem superar barreiras de energia potencial, o que permite a exploração da SEP na busca de outras conformações (ou distribuições) estáveis.

Os cálculos de DM têm como base a resolução da equação do movimento de Newton para cada átomo *i* do sistema molecular (Equação 5.4),

$$\text{Equação 5.4} \qquad F_i = m_i a_i$$

em que F_i é a força que causa a aceleração a_i em um átomo de massa m_i.

O tratamento clássico só permite a resolução destas equações para sistemas com uma ou duas partículas independentes. A resolução para sistemas maiores é feita com o uso de métodos numéricos. Se a posição no tempo t é $r(t)$, a posição após um intervalo de tempo curto t pode ser obtida pela seguinte série de Taylor (Equação 5.5):

$$\text{Equação 5.5} \qquad r(t + \Delta t) = r(t) + \frac{dr}{dt}\Delta t + \frac{d^2r}{dt^2}\frac{\Delta t^2}{2} + \ldots$$

A solução numérica, então, depende do conhecimento da posição $r(t)$, da velocidade dr/dt e da aceleração d^2r/dt^2 para cada átomo, além de aproximações adequadas para as contribuições de termos de maior ordem. O intervalo de tempo t de cada etapa da trajetória deve ser pequeno o suficiente para que a aceleração possa ser considerada constante neste intervalo; no entanto, intervalos muito pequenos tornariam os tempos de cálculo da trajetória completa proibitivos. Na prática, o t usado é da ordem de 0,5 a 1 fs (1 fs $= 10^{-15}$ s).

Os átomos, após alcançarem as velocidades necessárias, devem passar por um *período de equilibração*, para que a redistribuição da energia assegure a estabilidade do sistema. As velocidades precisam ser recalculadas periodicamente para o sistema ser trazido de volta à temperatura de interesse. Isto ocorre porque, como o sistema começa geralmente com uma geometria previamente otimizada, sua energia potencial é um mínimo. Pelo princípio da equipartição de energia, à medida que o cálculo procede, a energia cinética é redistribuída para a energia potencial, ou seja, enquanto a energia potencial sobe, a energia cinética (e a temperatura) diminui.

No caso do estudo de sistemas com solvente, a molécula do soluto é imersa em uma caixa de moléculas de solvente. A caixa deve ter um tamanho finito, o que resulta

no aparecimento de efeitos de face: ao contrário das moléculas do interior da caixa, que estão submetidas a interações por todos os lados, as moléculas situadas nas faces da caixa estão no vácuo de um dos lados desta. Esta assimetria é resolvida com as chamadas condições periódicas de contorno. Nessas condições, a caixa é circundada por imagens dela própria, formando uma espécie de grade; desse modo, as moléculas da face estão presentes em um ambiente mais homogêneo, pois podem interagir com as moléculas-imagem das caixas vizinhas. Em geral, é feita uma primeira etapa de dinâmica apenas das moléculas do solvente.

A evolução do sistema até o equilíbrio pode ser monitorada por meio de suas propriedades, tais como a temperatura e os diferentes componentes da energia. Quando o programa usado no cálculo de dinâmica não contém uma fase de equilibração explícita, deve-se monitorar o sistema e descartar o período da trajetória antes do momento em que ele se mostra estável.

Que tipo de informação pode ser obtida após a simulação de dinâmica? Os dados mais óbvios são estruturais, como diferenças entre as estruturas dos pontos inicial e final da trajetória. Gráficos da variação de ângulos diedros individuais em função do tempo podem ser utilizados caso informações conformacionais mais detalhadas sejam desejadas. Uma das principais vantagens da DM sobre simulações de Monte Carlo é que propriedades dependentes do tempo podem ser calculadas. Informações detalhadas sobre a energia também são imediatamente disponíveis após a simulação de dinâmica. As principais mudanças em um sistema são facilmente identificadas em um gráfico da energia potencial em função do tempo. As barreiras de energia extraídas de simulações de dinâmica descrevem melhor as barreiras reais do que as obtidas pela análise conformacional por mecânica molecular.

MÉTODOS QUANTOMECÂNICOS

Muitas aplicações estão além das possibilidades da aproximação clássica, como os processos que envolvem transições eletrônicas, transporte de elétrons e formação ou quebra de ligações. Estas limitações resultam do fato dos elétrons não serem considerados explicitamente nos métodos clássicos. Além disso, os resultados obtidos com métodos clássicos são limitados pela qualidade e abrangência dos parâmetros usados na construção do modelo. Para as aplicações nas quais elétrons precisam ser considerados, é necessário o uso dos métodos quantomecânicos, que consideram a estrutura molecular como um conjunto de núcleos e elétrons e que, em princípio, não dependeriam de valores além de constantes fundamentais da natureza, válidas para quaisquer tipos de átomos e arranjo estrutural deles nas moléculas.[2,11]

O principal complicador no desenvolvimento de métodos que descrevem a estrutura em termos de núcleos e elétrons é que essas partículas também têm comportamento ondulatório (a chamada dualidade partícula-onda). O cálculo de propriedades como a energia E requer uma equação que considere o comportamento ondulatório, o que foi resolvido por E. Schrödinger por meio da Equação 5.6:

$$E\Psi(R,r) = H\Psi(R,r) \qquad \text{Equação 5.6}$$

na qual H é o chamado operador Hamiltoniano (a soma de operadores para a energia cinética e para a energia potencial) e $\psi(R, r)$ é a função de onda, que depende das coordenadas de todos os núcleos (R), e os elétrons (r).

Para ser resolvida para sistemas moleculares em geral, a Equação 5.6 necessita de uma série de simplificações. Na primeira delas, chamada aproximação de Born-Oppenheimer, os núcleos são colocados em determinadas posições do espaço (coordenadas R fixas) e a equação é resolvida apenas para os elétrons na presença do potencial produzido pelos núcleos "congelados", obtendo-se a energia eletrônica. Para se obter a energia total, a energia de repulsão entre os núcleos é calculada e somada com a energia eletrônica. Nos programas, há algoritmos que mudam em seguida as coordenadas dos núcleos, que são mais uma vez congeladas, e a Equação 5.6 é resolvida novamente apenas para os elétrons. Uma energia total atualizada é obtida considerando-se as novas

posições nucleares e comparada com a energia total anterior. O processo é repetido buscando-se um mínimo na energia total do sistema.

Uma consequência importante da introdução da natureza ondulatória na Equação 5.6 é que, ao resolvê-la, obtém-se a energia eletrônica com apenas alguns valores discretos; em outras palavras, a energia dos elétrons nos sistemas atômicos e moleculares é quantizada. A distribuição dos elétrons no espaço para cada uma dessas energias é determinada por uma função de onda $\psi(r)$ específica. De fato, uma interpretação da função de onda diz que seu quadrado, ψ^2, é proporcional à densidade de probabilidade de se encontrar os elétrons no espaço.

MODELOS DE HARTREE-FOCK

Na aproximação de Hartree-Fock (HF), a função de onda multieletrônica é substituída por um produto de funções de onda de um elétron.[12] A Equação 5.7 é resolvida para cada elétron submetido ao campo dos núcleos "congelados" e ao campo médio gerado pelos demais elétrons. Por isso, para se dar início à resolução, é necessário que se disponha de um primeiro conjunto de funções de onda, geradas tentativamente. Em termos aproximados, uma maneira prática de gerar a função de onda molecular é efetuar uma combinação linear de orbitais atômicos (LCAO, do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*), ou seja, uma soma das funções de onda atômicas, ponderadas por fatores adequados:

$$\text{Equação 5.7} \qquad \Psi_M = \sum_i c_i \psi_{Ai}$$

em que Ψ_M é o orbital molecular, ψ_{Ai} são os orbitais atômicos e c_i são coeficientes que permitem que se atribuam "pesos" para a participação de cada orbital atômico no orbital molecular.[13] Os coeficientes são variados de forma a se minimizar a energia eletrônica total de modo que as funções de onda iniciais sejam melhoradas uma por vez de forma interativa, até que a energia não varie mais entre dois ciclos, dentro de um limite predeterminado; nesse momento, diz-se que o campo gerado pelos elétrons tornou-se *autoconsistente* (situação denominada SCF, do inglês *Self Consistent Field*).

O modelo HF padrão só pode ser aplicado a sistemas de camada fechada, ou seja, sem elétrons desemparelhados. É chamado de método Hartree-Fock de *spin* restrito ou, simplesmente, método Hartree-Fock restrito (RHF, do inglês *Restricted Hartree-Fock*), porque as moléculas não podem ter um *spin* resultante diferente de zero, isto é, cada orbital molecular deve estar vazio ou ocupado por dois elétrons (para os quais os *spins* são obrigatoriamente opostos e se cancelam).

Há sistemas de interesse na química medicinal que apresentam um ou mais elétrons desemparelhados, como os radicais livres. Nesses casos, pode-se usar o método *Hartree-Fock irrestrito* (UHF, do inglês *Unrestricted Hartree-Fock*), no qual os elétrons são distribuídos entre dois grupos de orbitais, α e β, um para cada tipo de *spin*.[2,5,11] Um sistema com um único elétron desemparelhado, por exemplo, teria um orbital α ocupado a mais do que os orbitais β. Os conjuntos de orbitais α e β são semelhantes, mas não idênticos, o que permite a polarização dos elétrons emparelhados pela ação do elétron desemparelhado, levando a estimativas adequadas da densidade de *spin*.

Além de mais lento do que o método RHF, devido à maior quantidade de orbitais envolvidos nos cálculos UHF, a energia de estruturas calculadas pelo método UHF não pode ser comparada diretamente com a energia de estruturas calculadas pelo método RHF, devido à maior possibilidade de distribuição dos elétrons resultante da subdivisão dos orbitais no método UHF. É possível em cálculos UHF a ocorrência de *contaminação de spin*; por exemplo, uma função de onda de estado singlete pode conter contribuições espúrias de estados triplete, quintuplete, etc. A cada estado de *spin* está associado um número chamado momento de *spin*, S_z, igual à soma dos *spins* dos elétrons. A quantidade da contaminação de *spin* em um cálculo UHF pode ser avaliada pelo operador $\mathbf{S}^2$, cujo valor teórico para cada estado de *spin* puro é $S_z(S_z + 1)$, ou seja, $\mathbf{S}^2 = 0(0 + 1) = 0$ para um estado singlete, $\mathbf{S}^2 = ½(½ + 1) = 0{,}75$ para um estado duplete, $\mathbf{S}^2 = 1(1 + 1) = 2$

para um estado triplete, etc. Valores calculados de $\mathbf{S}^2$ até 10% acima do valor esperado são considerados aceitáveis.

Os métodos chamados *ab initio* são métodos HF nos quais não são feitas aproximações adicionais na resolução da equação de Schrödinger eletrônica.[2,5,11] As funções que descrevem os elétrons nos átomos usadas na aproximação LCAO formam o chamado conjunto de base. Atualmente, a maior parte das funções usadas nos conjuntos de base é do tipo Gaussiana (GTO, do inglês *Gaussian Type Orbital*), por causa de suas boas características durante o processo de integração da equação de Schrödinger eletrônica.

Um conjunto de base mínimo contém apenas o número de funções necessário para acomodar todos os elétrons de um átomo, por exemplo, uma função 1s para os átomos de H e He, as funções 1s e 2s para Li e Be, e as funções 1s, 2s, 2px, 2py e 2pz para os demais elementos do 2° período. Na prática, também se inclui um conjunto de funções de onda do tipo 2p para se obter melhor descrição dos átomos de Li e Be.

Maior flexibilidade na descrição dos elétrons é conseguida com os chamados conjuntos de base de valência dividida, nos quais as funções que representam os elétrons de valência são divididas em componentes, ao menos uma mais interna e compacta e outra mais externa e difusa. A nomenclatura dos vários métodos define o modo de subdivisão das funções de base. Por exemplo, no caso do conjunto de bases 6-31G, os orbitais de camada interna são representados por seis Gaussianas, e os orbitais de valência são divididos em dois conjuntos, representados por três e por uma Gaussiana.

A introdução de funções de número quântico secundário maior (funções do tipo p para átomos de hidrogênio e funções do tipo d para os demais) é feita nos chamados conjuntos de bases de polarização. A adição destas funções permite a deformação dos orbitais para fora do eixo internuclear e melhora, por exemplo, a modelagem de sistemas com anéis pequenos. A ausência de funções de polarização também torna as barreiras de inversão calculadas baixas demais e tende a planarizar em certo grau estruturas piramidais. Como exemplo, o conjunto de bases de polarização 6-31G* resulta da adição de seis Gaussianas de segunda ordem (seis funções do tipo d, equivalentes a cinco orbitais d e um orbital s) ao conjunto de bases 6-31G para cada átomo diferente de hidrogênio. No conjunto de bases 6-31G**, são acrescentadas também funções de polarização do tipo p para os átomos de hidrogênio.

Os conjuntos de bases contendo funções adicionais s e p mais difusas do que as comuns representam melhor os sistemas aniônicos e estados excitados. A finalidade das funções difusas é melhorar o conjunto de bases a grandes distâncias do núcleo e, assim, descrever melhor pares de elétrons de alta energia. Cálculos de afinidades por prótons são beneficiados por causa da descrição mais adequada dos pares de elétrons solitários. Exemplos desses conjuntos são o conjunto de bases 6-31+G*, no qual funções difusas estão presentes para os átomos "pesados", e o conjunto de bases 6-31++G*, que contém um conjunto de funções difusas também para os átomos de hidrogênio. Foram desenvolvidos conjuntos de base ainda mais completos, como os conjuntos de base do tipo correlação-consistente,[14] mas estes não são normalmente usados no estudo dos problemas abordados na química medicinal.

O aumento do número de funções de base causa um aumento do custo computacional nos cálculos *ab initio*. Uma estratégia comumente empregada é a de se otimizar a geometria com um conjunto de bases mais simples e, então, se executar um cálculo SCF com um método mais completo sobre a geometria resultante "congelada", chamado cálculo de ponto único. Com este método, é possível se determinar a energia e outras propriedades de um sistema molecular usando níveis de teoria que seriam elevados demais para a otimização completa da geometria. Um cálculo deste tipo é representado separando-se os dois métodos de cálculo por duas barras, como, por exemplo, 6-31++G*//3-21G.

O método SCF acaba superestimando a ocorrência de correlação no movimento eletrônico, porque não permite que os elétrons evitem um ao outro minimizando a repulsão, como ocorre em sistemas reais. A diferença entre a energia HF e a energia mais baixa possível com um dado conjunto de bases é chamada energia de correlação, que

corresponde fisicamente à redução da energia de repulsão causada pelo movimento correlacionado dos elétrons.

Várias aproximações foram formuladas para fornecer uma descrição mais precisa dos movimentos eletrônicos, nos chamados *métodos pós-Hartree-Fock*. Uma destas aproximações inclui a mistura da função de onda HF para o estado fundamental com funções de onda de estados excitados. Isto representa a promoção implícita ou explícita de elétrons de orbitais moleculares que estão ocupados na função de onda HF para orbitais moleculares desocupados. O método de perturbação aplicado por Møller e Plesset (MP*n*, em que *n* refere-se à ordem do método) a sistemas moleculares está entre as aproximações mais simples e computacionalmente mais práticas para incluir a correlação eletrônica.[15] Os cálculos MP*n* não fornecem a energia de correlação completa, mas são relativamente rápidos e parecem reproduzir bem os efeitos da correlação sobre a energia em comparações entre moléculas.

MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

Um grande esforço foi dedicado na busca de métodos para a introdução de parâmetros empíricos ou previamente calculados que levassem a diminuição do tempo de cálculo na resolução da equação de Schrödinger. Devido a essa introdução de parâmetros, esses métodos são chamados semiempíricos.

Nas décadas de 1970 e 1980, Dewar e colaboradores[16] desenvolveram uma série de programas com o objetivo de tornar acessíveis cálculos semiempíricos de orbitais moleculares aos não especialistas. Além disso, os programas deveriam fornecer informações estruturais quimicamente precisas com um custo razoável de tempo de cálculo, um objetivo que só pôde ser alcançado parcialmente. A primeira simplificação em relação aos métodos *ab initio* é a consideração apenas dos elétrons de valência durante os cálculos, ou seja, os elétrons das camadas internas são considerados "congelados" em um cerne (caroço) junto com os núcleos. O conjunto de bases usado tem a configuração mínima. A parametrização para estes métodos foi desenvolvida para reproduzir dados experimentais, como geometrias de equilíbrio, calores de formação, momentos de dipolo e energias de ionização.

Dentre as primeiras versões propostas pelo grupo de Dewar estão os métodos MINDO/3 e MNDO, mas os métodos semiempíricos a apresentarem resultados com qualidade suficiente para serem largamente aceitos foram o AM1 (*Austin Model 1* ou Modelo Austin 1)[16] e o PM3 (*Parametric Method 3* ou Método Paramétrico 3),[17] este último desenvolvido por J. J. P. Stewart. Ambos os métodos incorporam aproximações muito semelhantes, mas diferem nas suas parametrizacões.

Os métodos semiempíricos têm aplicação limitada a sistemas que contêm elementos para os quais foram desenvolvidos parâmetros. No caso do método AM1, estes elementos são: H, Na, K, Rb, Zn, Hg, B, Al, C, Si, Ge, Sn, N, P, O, S, F, Cl, Br e I; o método PM3 não contém parâmetros para B, mas é parametrizado para outros elementos que não estão contidos no método AM1: Be, Mg, Cd, Ga, In, Tl, As, Sb, Bi, Se e Te. Nos últimos anos, foram apresentadas novas parametrizações do modelo semiempírico com desempenhos, em geral, superiores às anteriores: o RM1 (Recife Model 1), desenvolvido na UFPE em colaboração com Stewart,[18] e os métodos PM6 (Parametric Method 6) e PM7 (Parametric Method 7), os dois últimos dispondo de parâmetros para 70 elementos da tabela periódica.[19,20] Alguns destes métodos estão presentes em pacotes de programas de domínio público, como o popular programa de cálculo de orbitais moleculares MOPAC,[21] e em muitos pacotes comerciais.

TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

Um modelo alternativo ao que tem base em orbitais moleculares é o modelo do funcional de densidade (DFT), formulado a partir dos trabalhos de Hohenberg e Kohn[22] e Kohn e Sham.[23] Os modelos DFT representam uma forma alternativa de se tratar a correlação eletrônica. Nestes modelos, considera-se que a energia de um conjunto de elétrons sob influência de um campo externo é um funcional único da função densidade eletrônica.

Esta dependência aparece em dois termos da energia eletrônica, chamados *funcional de troca* e *funcional de correlação*.

Como a energia é expressa como uma função de uma única "variável", a densidade eletrônica (que é função das três coordenadas cartesianas), as equações que resultam da aplicação deste modelo são mais simples do que as resultantes da teoria de Hartree-Fock, em que as "variáveis" são o conjunto de funções de onda de um elétron (que são funções de 3N variáveis, onde N é o número de elétrons do sistema). Na prática, isto pode levar a tempos de cálculo menores.

Há formas diferentes de funcionais, alguns desenvolvidos a partir da mecânica quântica fundamental e outros a partir da parametrização de funções para reproduzir melhor os resultados experimentais.[24] O modelo mais simples é o Xα, no qual é apenas considerada a troca e não a correlação eletrônica. Entre os modelos completos mais simples, estão os chamados modelos de densidade local (LDA), também denominados modelos SVWN (Slater, Vosko, Wilk, Nusair). Esses modelos tendem a prever ligações muito curtas e fortes demais. Um modelo alternativo é o modelo Becke–Perdew (BP ou BP86), que tem como base um procedimento de campo autoconsistente. Algumas vantagens computacionais foram obtidas com um modelo chamado Becke-Perdew perturbativo (BPp). Atualmente, um dos modelos mais utilizados é o modelo do funcional de troca híbrido de três parâmetros de Becke e do funcional de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP), devido à qualidade dos seus resultados, particularmente para moléculas orgânicas.

De modo geral, as quantidades obtidas com os modelos DFT correlacionam-se melhor com aquelas obtidas por meio de modelos que incluem a correlação eletrônica, como MP, do que com os modelos HF. Como a forma exata do funcional de densidade da energia é desconhecida, os principais modelos usados são aproximações, mas não existe um modo sistemático de melhorar seus resultados como na teoria *ab initio* convencional. Além disso, o modelo DFT é uma teoria para o estado fundamental e, até o momento, não há nenhuma solução definitiva que permita sua extensão para o cálculo de estados eletrônicos excitados.

MÉTODOS HÍBRIDOS

As reações catalisadas por enzimas são um problema particularmente difícil para estudos de modelagem molecular: métodos de campo clássico não são aplicáveis porque há o envolvimento de quebra e formação de ligações ou trocas de elétrons, enquanto os métodos quânticos, em geral, consumiriam tempo demais para cálculos envolvendo proteínas, estruturas que apresentam um número elevado de átomos. Uma exceção são os cálculos quânticos semiempíricos com escalonamento linear, como o método *Mozyme* disponível nas versões mais recentes do programa MOPAC, que permite que se obtenham resultados para cálculos quânticos de proteínas inteiras e complexos proteína/ligante dentro de um tempo relativamente pequeno.[25]

Outra possibilidade é realizar o estudo apenas em uma parcela do sistema, selecionada com algum critério de distância a partir do ligante ou de algum aminoácido do sítio ativo. Uma representação mais realista é conseguida com os chamados métodos híbridos (ou combinados) QM/MM (do inglês *Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*), nos quais os métodos clássico e quântico são usados ao mesmo tempo em um sistema molecular, mas em "camadas" diferentes deste sistema.[26] O cálculo quântico é aplicado em uma parte relativamente pequena da estrutura (chamada parte quântica), em geral o sítio ativo enzimático, enquanto o restante da estrutura é tratado com um método clássico (a parte clássica). Como a região tratada quanticamente é pequena, os resultados podem ser alcançados com relativa rapidez, mesmo que sejam usados métodos quânticos com conjuntos de base extensos. O tratamento apenas clássico do restante da proteína é justificável porque os efeitos desta parte nos cálculos quânticos do sítio onde ocorre a reação são principalmente efeitos a distância, como os efeitos eletrostáticos.

A principal dificuldade que surge do uso de métodos QM/MM é a calibração da interação entre as partes quântica e clássica. A influência da parte clássica é geralmente

descrita por meio de cargas pontuais e potenciais, que devem reproduzir quantitativamente a interação entre as partes como se o sistema fosse tratado de uma forma inteiramente quântica.

PROPRIEDADES MOLECULARES E REPRESENTAÇÃO GRÁFICA

Além das propriedades mais simples associadas à estrutura molecular que podem ser obtidas com o uso da modelagem, como as distâncias e os ângulos de ligação, muitas outras informações estão disponíveis quando se empregam métodos quânticos no estudo de compostos bioativos. A exploração destas informações em química medicinal foi facilitada com o desenvolvimento de ferramentas com base em computação gráfica, que permitem a interpretação mais fácil e rápida do grande número de dados disponíveis. Um recurso comum é a projeção de uma determinada propriedade calculada sobre a superfície molecular, geralmente a superfície determinada pelo raio de van der Waals de cada átomo (*superfície de van der Waals*) ou a superfície traçada a partir do centro de uma sonda (geralmente uma esfera de raio igual a 1,4 Å, que representa uma molécula de água) que percorre a superfície molecular, chamada *superfície acessível ao solvente*.

Uma dessas propriedades é a densidade eletrônica (DE), que define qual é a fração dos elétrons que permanecem nos átomos após o estabelecimento das ligações químicas da estrutura molecular. Há métodos diferentes para se calcular a DE, que levam a resultados que concordam apenas qualitativamente. Exemplos, na aproximação LCAO, são as análises populacionais de Mulliken[27] e de Löwdin,[28] entre outras. A diferença entre a DE do átomo na molécula e o número de elétrons do átomo isolado define a carga parcial deste átomo na molécula. A disponibilidade de cargas parciais e das posições atômicas é usada para se calcular o momento de dipolo das estruturas.

Mapas tridimensionais que representam a distribuição do potencial eletrostático na superfície molecular por meio de diferenças de cores são um recurso comum em pacotes de programas de modelagem molecular. Nesse procedimento, define-se uma grade de pontos ao redor da molécula, situada a uma distância adequada, geralmente na superfície de van der Waals. O potencial eletrostático é calculado, determinando-se a distribuição da energia de interação de uma carga pontual positiva com cada ponto da grade associada com a superfície molecular; como acontece com a DE, o potencial muda significativamente quando obtido por métodos diferentes, mas há uma concordância qualitativa (Figura 5.2A). A análise destes mapas sobre proteínas é útil para o planejamento de modificações estruturais em ligantes, considerando-se que deva haver uma complementaridade eletrostática adequada entre a proteína e o ligante para que haja uma boa interação entre eles (Figura 5.2B).

Há procedimentos para cálculos de cargas parciais com base no potencial eletrostático, como CHELPG (do inglês *CHarges from Electrostatic Potentials using a Grid based method*), no qual as cargas atômicas são ajustadas para reproduzir o potencial eletrostático em um conjunto de pontos ao redor da molécula.[29] As cargas CHELPG são menos sensíveis ao conjunto de bases usado nos cálculos do que as cargas obtidas pela análise populacional de Mulliken.

Um procedimento para cálculo de cargas parciais que não é puramente quântico é o método Gasteiger-Hückel. Trata-se da combinação do método Gasteiger-Marsili para o cálculo da componente σ das cargas atômicas, com base em dados experimentais de eletronegatividade dos átomos que compõem a molécula,[30] com o antigo método de orbitais moleculares de Hückel, que permite o cálculo da componente π das cargas parciais.[31,32] A principal vantagem do método é sua rapidez, mas, em razão das aproximações envolvidas, um procedimento de validação é necessário antes que se aceitem as cargas parciais obtidas com este método para um conjunto particular de moléculas.

Alguns fármacos ou seus metabólitos reagem quimicamente com biomacromoléculas, especialmente no caso de enzimas, e uma análise de parâmetros associados à reatividade química dos ligantes pode ser útil no planejamento de inibidores enzimáticos. Os orbitais de fronteira são muito usados com essa finalidade. Por razões quânticas, cada orbital molecular pode conter no máximo dois elétrons, com *spins* opostos (princípio da

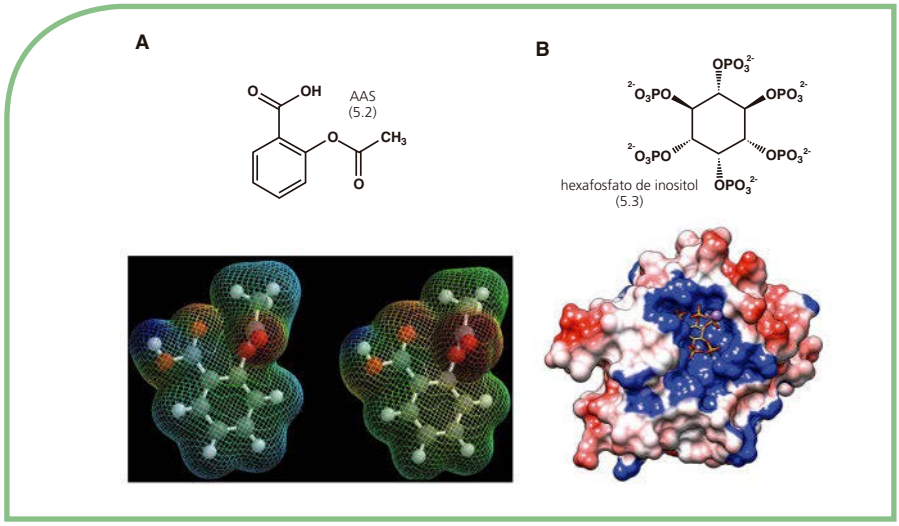


FIGURA **5.2** ▶ SUPERFÍCIES DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO; A ESCALA DO POTENCIAL DESDE O VALOR MAIS POSITIVO ATÉ O VALOR MAIS NEGATIVO É REPRESENTADA PELA MUDANÇA DA COR DE AZUL ATÉ VERMELHO. A) REPRESENTAÇÃO EM GRADE DA SEP SOBRE A MOLÉCULA DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (5.2) OBTIDA PELO MÉTODO SEMIEMPÍRICO AM1 (ESQUERDA) E PELO MÉTODO HF/6-31G* (DIREITA). OBSERVA-SE VARIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS OBTIDOS PELOS DOIS MÉTODOS, MAS HÁ CONCORDÂNCIA QUALITATIVA: MAIOR POTENCIAL LOCALIZA-SE SOBRE O ÁTOMO **H** DO GRUPO ÁCIDO CARBOXÍLICO E MENOR POTENCIAL LOCALIZA-SE SOBRE O ÁTOMO **O** DA CARBONILA DO GRUPO ÉSTER. CÁLCULOS REALIZADOS COM O PROGRAMA SPARTAN'08 (WAVEFUNCTION, INC.). B) REPRESENTAÇÃO DA SEP DA CISTEÍNA PROTEASE DE *VIBRIO COLERAE* COMPLEXADA COM HEXAFOSFATO DE INOSITOL (MODELO EM BASTÕES) (5.3) E UM ÍON DE SÓDIO (ESFERA) (ESTRUTURA COM CÓDIGO 3BEE NO PDB);[33] A SEP MOSTRA CLARAMENTE QUE O SÍTIO DE INTERAÇÃO COM O HEXAFOSFATO DE INOSITOL, QUE CONTÉM VÁRIOS GRUPOS NEGATIVAMENTE CARREGADOS, TEM FORTE CARÁTER POSITIVO (SUPERFÍCIE EM AZUL). ESTRUTURA GERADA COM O PROGRAMA UCSF CHIMERA (*RESOURCE FOR BIOCOMPUTING, VISUALIZATION, AND INFORMATICS AT THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO*).[34]

exclusão de Pauli). Após a distribuição dos elétrons na molécula, os orbitais de fronteira são definidos como o orbital ocupado de energia mais elevada (HOMO, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) e orbital desocupado de energia mais baixa (LUMO, do inglês *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Informações úteis sobre a reatividade de fármacos que reagem quimicamente com suas enzimas-alvo podem ser obtidas pela análise destes orbitais, incluindo suas energias e seus perfis, ou seja, a participação de orbitais atômicos nestes orbitais moleculares (Quadro 5.1).

Embora fora do que tradicionalmente se define como modelagem molecular, deve ser mencionado que, além das propriedades que dependem da estrutura 3D e da distribuição dos elétrons nessa estrutura, uma série de outras propriedades úteis em estudos de química medicinal pode ser calculada a partir da representação bidimensional das estruturas, como os coeficientes cLog P ou cLog D. O cálculo desses coeficientes é feito, em geral, por métodos paramétricos: podem ser parametrizadas as contribuições atômicas (incluindo átomos em estados híbridos diferentes)[36] ou de fragmentos moleculares[37] para um determinado coeficiente, aplicando-se um procedimento de ajuste estatístico a dados de um conjunto de estruturas com os respectivos coeficientes conhecidos (o conjunto de treinamento). Estas e outras quantidades podem ser combinadas como descritores em modelos de previsão de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas (ADMET), contribuindo para reduzir o número de compostos que serão sintetizados e/ou avaliados farmacologicamente e minimizando o risco de falha de protótipos por inadequação de suas propriedades farmacocinéticas.[38]

QUADRO 5.1 ▶ ORBITAIS DE FRONTEIRA EM QUÍMICA MEDICINAL

A partir da teoria da perturbação polieletrônica, G. Klopman propôs que, quando duas moléculas reagem, uma parte significativa da mudança de energia associada a essa reação se deve à interação entre o HOMO de uma molécula e o LUMO da outra.[35] As reações em que essa interação é dominante são classificadas como reações controladas pelos orbitais de fronteira. Em linhas gerais, quanto menor for a diferença de energia entre esses orbitais e quanto mais altos forem os coeficientes dos orbitais atômicos (com simetria adequada) presentes na representação LCAO destes orbitais, mais favorável será a interação.

A inibição de uma enzima do tipo citocromo P450 por um metabólito do ácido tienílico (5.4) serve como um exemplo da importância dos coeficientes dos orbitais na determinação do sítio de reação. Essa inibição, que leva a um quadro de hepatite, foi a causa da retirada do ácido tienílico do mercado poucos anos após sua comercialização como um fármaco para o tratamento da hipertensão. O ácido tienílico é inicialmente oxidado pela enzima, formando um sulfóxido no anel tiofênico (5.4). Apesar de o composto conter uma carbonila, um sítio propenso a sofrer ataque nucleofílico, um resíduo de cisteína do sítio ativo da enzima adiciona-se a um dos carbonos adjacentes ao enxofre no anel tiofênico. Uma possível explicação reside na participação dos diferentes átomos no LUMO: análise dos coeficientes dos orbitais atômicos obtidos após otimização da estrutura com o método 6-31G*//PM3 mostra que no LUMO esses coeficientes são maiores sobre os carbonos adjacentes ao enxofre do anel do que sobre o carbono carbonílico (Figura 5.3).

sulfóxido do ácido tienílico
(5.4)

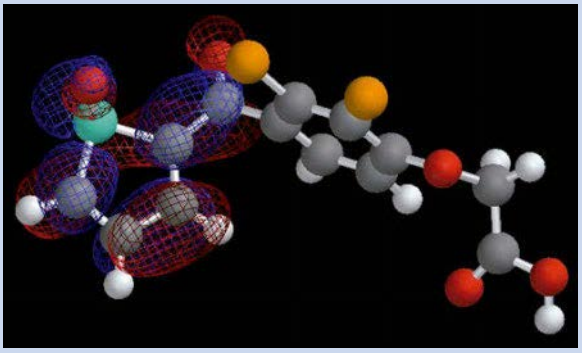


FIGURA 5.3 ▶ REPRESENTAÇÃO DO LUMO DO SULFÓXIDO DO ÁCIDO TIENÍLICO (MODELO DE BASTÕES E ESFERAS) CALCULADO COM O MÉTODO 6-31G* EM UMA ESTRUTURA OTIMIZADA COM O MÉTODO PM3. CÁLCULOS REALIZADOS COM O PROGRAMA SPARTAN'08 (WAVEFUNCTION, INC.).

MODELAGEM DE PROTEÍNAS

Estruturas 3D de proteínas são essenciais para o uso da estratégia SBDD. Embora haja um grande número de estruturas 3D de proteínas obtidas por métodos experimentais disponíveis em bancos de dados como o *Protein Data Bank,*[39] que em 2013 já se aproximavam das 90.000 estruturas, para a maior parte das proteínas são conhecidas apenas informações sobre a sequência de aminoácidos, dados que têm crescido continuamente devido aos projetos de sequenciamento de genomas. Em princípio, a modelagem de proteínas a partir dessas sequências permite que estudos de interação com os bioligantes sejam aplicados da mesma forma que no caso de estruturas 3D "reais" de proteínas.

Devido à maior complexidade estrutural das proteínas, métodos e programas específicos foram desenvolvidos para a modelagem desses sistemas. Nos chamados mé-

todos de modelagem de proteínas *ab initio* ou *de novo*, busca-se mimetizar o processo de enovelamento de proteínas ou aplicar métodos estocásticos para a pesquisa de possíveis soluções. O uso efetivo destes métodos para que se encontre a conformação "nativa" de uma proteína, no entanto, exige algoritmos altamente eficientes e uma enorme capacidade computacional. Uma solução econômica para prover essa capacidade computacional tem sido o desenvolvimento de projetos com base na computação distribuída, que permitem o uso compartilhado de dezenas de milhares de computadores voluntários em todo o mundo, como *Folding@home*,[40] *Rosetta@Home*[41] e o *Human Proteome Folding Project*,[42]mas os resultados ainda são limitados a proteínas relativamente pequenas.

O método de modelagem de proteínas por comparação com estruturas conhecidas, chamado modelagem comparativa ou por homologia, é o mais explorado atualmente.[43] Para ser possível o uso do método, em geral, o molde deve apresentar no mínimo 30% de identidade com a sequência da proteína-alvo, embora seja possível a obtenção de modelos de qualidade aceitável em casos em que a identidade seja menor.

A modelagem comparativa, de forma automatizada ou com diferentes níveis de intervenção do operador, pode ser feita em sítios de domínio público disponíveis na *Internet*, como *Swiss-Model*[44] e *Modeller*,[45] ou com programas específicos. Estes métodos utilizam um algoritmo de seleção de moldes adequados em bancos de dados de estruturas 3D de proteínas, que depende do reconhecimento da similaridade entre as estruturas. Em uma segunda etapa, é feito o alinhamento das sequências da proteína-alvo e das proteínas identificadas como moldes, que é de grande importância para a qualidade do modelo final. Esta etapa pode ser feita de forma independente pelo operador, utilizando-se programas específicos para o alinhamento de proteínas, como *ClustalW*[46] e *T-Coffee*.[47] Por fim, a partir de um ou mais moldes, os resíduos de aminoácidos da proteína em estudo são montados para se criar um modelo inicial da proteína-alvo, que é posteriormente otimizado por um método de mecânica molecular. Além de conterem parametrizações específicas para proteínas, os campos de força usados geralmente apresentam algumas simplificações para se ganhar em velocidade de cálculo; em alguns deles, apenas os hidrogênios polares são tratados explicitamente, enquanto os demais são omitidos por meio da aproximação dos átomos unidos.

Mesmo proteínas que tenham um nível razoável de identidade de suas sequências podem apresentar regiões que diferem consideravelmente nas suas estruturas, como é o caso das alças que ligam os elementos de estruturas secundárias, cuja modelagem representa ainda um dos maiores desafios na modelagem comparativa.

Antes de ser usado, o modelo 3D final da proteína-alvo precisa ter sua qualidade avaliada. Há uma variedade de ferramentas desenvolvidas para isso, como *Procheck*,[48] que avalia a qualidade estereoquímica da estrutura; *Molprobity*,[49] que verifica os contatos entre átomos do modelo e a presença de conformações não usuais da cadeia principal e das cadeias laterais dos aminoácidos; e *ProSA*,[50]que usa potenciais de campos de força construídos a partir de uma análise estatística de estruturas 3D conhecidas para avaliar a qualidade do modelo. Um recurso gráfico muito usado em ferramentas de validação é o gráfico de Ramachandran (Figura 5.4), que mostra a distribuição dos ângulos ψ e φ da ligação peptídica de cada aminoácido em um gráfico no qual as combinações destes ângulos são representadas como regiões coloridas de acordo com a frequência com que estas combinações aparecem em estruturas experimentais.

ANCORAMENTO MOLECULAR

Um dos procedimentos que mais se popularizou nos últimos anos em estudos de química medicinal foi o ancoramento molecular (também denominado atracamento molecular, docagem ou, ainda, *docking*). Além dos programas de acesso público e comerciais, há também servidores na *Internet* disponíveis para o uso deste procedimento, como o recente Dockthor,[53] desenvolvido pelo GMMSB/LNCC.

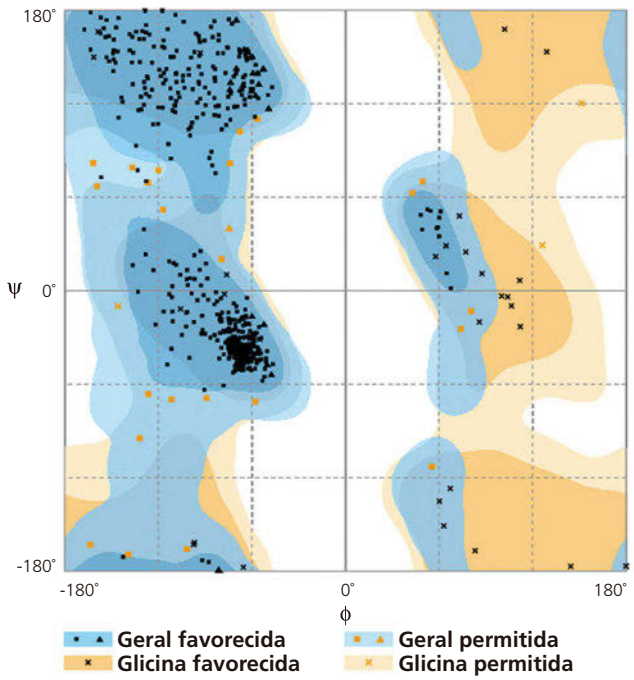


FIGURA **5.4** ▶ GRÁFICO DE RAMACHANDRAN DA ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA DA ACETILCOLINESTERASE (CÓDIGO 1EVE NO PDB).[51] A DISTRIBUIÇÃO DOS ÂNGULOS ψ E φ DA LIGAÇÃO PEPTÍDICA DE CADA AMINOÁCIDO É REPRESENTADA SOBRE REGIÕES COLORIDAS QUE IDENTIFICAM AS COMBINAÇÕES FAVORECIDAS (TONS MAIS ESCUROS) E AS PERMITIDAS (TONS MAIS CLAROS); POR NÃO CONTEREM CADEIA LATERAL, OS RESÍDUOS DE GLICINA (POSIÇÕES REPRESENTADOS COM UMA CRUZ) PODEM ESTAR PRESENTES EM UMA FAIXA MAIS AMPLA DE COMBINAÇÕES. FIGURA GERADA COM O PROGRAMA *RAMPAGE*.[52]

O ancoramento molecular (AM) surgiu para preencher uma lacuna nos estudos de SBDD: a definição da orientação e da conformação (que definem a chamada "pose") do ligante ao interagir com o receptor. Minimizações de energia encontram um mínimo a partir de uma estrutura inicial, mas como se chega à estrutura inicial? As cavidades de interação são geralmente grandes o suficiente para aceitar vários arranjos espaciais diferentes de um mesmo ligante no seu interior, que podem convergir depois para diferentes mínimos de energia. Quando já há uma estrutura experimental disponível de um complexo da proteína com um ligante estruturalmente relacionado com a série que se pretende estudar, o problema é facilitado, mas muitas vezes este não é o caso.

Em princípio, um estudo de DM poderia resolver o problema, mas o intervalo de tempo deveria ser necessariamente longo para que a molécula pudesse percorrer uma fração significativa do espaço conformacional e de orientações (o chamado *espaço de busca*) no interior da proteína. O problema é que tempos longos em DM de sistemas desse tamanho teriam um elevado custo computacional. Aí reside a grande vantagem dos métodos de AM: eles são capazes em encontrar boas soluções para o modo de interação entre um ligante e uma proteína com rapidez e um custo computacional baixo.

Uma das razões da rapidez dos métodos de AM é que a proteína, em geral, é considerada rígida durante o procedimento, chamado assim de ancoramento rígido. Naturalmente, devido à existência do ajuste induzido durante a interação proteína/ligante, essa aproximação limita a qualidade do resultado obtido. Por isso, algum nível de ajuste induzido é permitido para a proteína no ancoramento semirrígido, disponível em certos programas de AM por meio da rotação de grupos que fazem interações direcionadas (como

grupos hidroxila e amino), de cadeias laterais inteiras de resíduos selecionados ou mesmo de fragmentos da cadeia polipeptídica, mas, em qualquer uma dessas opções, paga-se o preço do aumento do tempo de cálculo. Moléculas de água presentes no sítio de interação podem ser tratadas, dependendo do programa, de forma semelhante: fixas no espaço ou capazes de girar para estabelecer melhores interações. No entanto, como as moléculas de água reduzem o espaço disponível no sítio de interação, geralmente é recomendável que elas sejam retiradas antes do procedimento de AM; uma alternativa, presente em alguns programas, é permitir que as moléculas de água sejam consideradas ou não durante o ancoramento, dependendo de uma avaliação do benefício energético de cada situação.

A segunda razão da rapidez do AM é o uso de algoritmos altamente eficientes para a busca de soluções de problemas que envolvem muitas variáveis. Há vários tipos de algoritmos usados e os mais eficientes são os algoritmos estocásticos, que realizam mudanças aleatórias para explorar o espaço de busca do ligante na proteína. Exemplos são o método de Monte Carlo, já descrito no item sobre análise conformacional, e os algoritmos genéticos.[54]

Um algoritmo genético é uma técnica de busca de soluções que mimetiza o processo de evolução natural. Os indivíduos (nesse caso, as poses) são caracterizados por um cromossomo, que descreve sua posição no espaço de busca (o espaço das conformações e orientações). Os indivíduos formam uma população inicial, gerada aleatoriamente no espaço de busca, a qual é submetida a uma série de operações genéticas, como mutações (mudanças aleatórias no cromossomo) e cruzamentos (misturas dos cromossomos de indivíduos, que podem ser mais do que dois), produzindo novas gerações por meio de um processo de seleção dos mais aptos. O procedimento é concluído após o desenvolvimento de um número adequado de gerações, que pode ser controlado pelo operador.

Para ser feita a escolha dos mais aptos, é necessário classificar os indivíduos por meio de funções específicas, como as chamadas funções de aptidão (ou funções de pontuação).[55] Há funções com base em campos de força, que avaliam a energia de interação entre uma determinada pose e a proteína por meio de alguns termos de potencial semelhantes aos usados na mecânica molecular, como os termos eletrostático e de van der Waals, e outros como, por exemplo, termos específicos para interação do ligante com íons metálicos presentes no sítio. As funções empíricas foram projetadas para reproduzir conjuntos de informações experimentais sobre a interação entre ligantes e proteínas, como energias de interação derivadas de dados de afinidade. Por fim, as funções com base no conhecimento são aquelas que têm por objetivo reproduzir as geometrias observadas experimentalmente em complexos proteína/ligante, avaliadas estatisticamente. Naturalmente, os resultados obtidos com funções que têm como base algum tipo de dado experimental serão melhores quanto mais próximo for o sistema em estudo daqueles usados na construção da função de aptidão escolhida.

Nos casos em que há estruturas de complexos proteína/ligante obtidas experimentalmente, um procedimento útil para se determinar as melhores condições para realizar o AM em uma dada proteína é o chamado reancoramento (*redocking*), no qual se ancora um ligante para o qual se dispõe de uma estrutura experimental cocristalizada e as poses resultantes são comparadas com a estrutura experimental por meio de algum critério, como a raiz do desvio médio quadrático (RMSD, do inglês *Root Mean Square Deviation*). Desse modo, é possível avaliar o nível de confiabilidade das previsões do procedimento escolhido para o estudo daquele sistema; em geral, valores de RMSD menores do que 2,0 Å são considerados adequados, mas é importante avaliar detalhadamente a sobreposição das estruturas experimental e prevista, comparando-se os ângulos de torção de grupos específicos na estrutura.

Em alguns casos, estão disponíveis conformações diferentes para uma dada proteína, por meio de estruturas cocristalizadas com diferentes ligantes ou de estruturas que foram submetidas a um estudo de DM. Realizar o AM dos ligantes sequencialmente para cada conformação proteica pode consumir muito tempo e, por essa razão, alguns programas disponibilizam um procedimento mais eficiente, chamado ancoramento em grupo (*ensemble docking*).[56] Neste procedimento, um algoritmo realiza o AM de cada ligante simultaneamente no conjunto de conformações da proteína e seleciona a con-

formação ótima para um dado ligante. Na prática, o ancoramento em grupo equivale a dar algum nível de liberdade conformacional à proteína durante o ancoramento rígido.

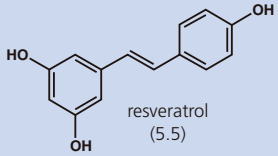
Quando o procedimento de AM é aplicado a um conjunto de ligantes com atividades conhecidas, as estruturas resultantes podem ser exploradas em busca de razões moleculares para as diferenças de atividade observadas (Quadro 5.2). Aplicado a conjuntos de compostos ainda não avaliados experimentalmente, o procedimento leva a uma classificação dos compostos como ligantes propostos da proteína. A classificação serve como um indicativo da atividade relativa de compostos, embora se deva ter cautela nesta interpretação devido às limitações das funções de pontuação disponíveis na maioria dos programas de AM.

Esse procedimento constitui-se em um exemplo da chamada *triagem virtual de fármacos baseada na estrutura do receptor*,[57] que pode ser realizada com bancos de dados que chegam até milhares ou mesmo milhões de estruturas de potenciais ligantes, alguns de acesso público, como o *Zinc*.[58,59] Os bancos de estruturas podem ser submetidos a um procedimento de AM em uma ou mais proteínas, para que se selecionem os ligantes mais promissores. Em geral, são aplicados filtros prévios para uma pré-seleção antes do procedimento de AM, que têm como base o cálculo de propriedades físico-químicas e/ou farmacológicas (p. ex., solubilidade, adequação às regras de Lipinski, ADMET) ou da similaridade com compostos ativos conhecidos, entre outros.

Uma estratégia que tem sido explorada atualmente é o acoplamento das técnicas de AM e DM, em que se busca combinar a velocidade do método de AM para varrer o

QUADRO 5.2 ▶ VINHO, PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR E ANCORAMENTO MOLECULAR

O estilbeno natural, resveratrol (5.5), derivado fenólico responsável, em parte, pelas propriedades antioxidantes do vinho, atua por meio da inibição seletiva e específica do sítio peroxidase (POX) da enzima Prostaglandina Endoperóxido Sintase-1 (PGHS-1). Com o uso da técnica de AM foi possível se obter a energia de interação do resveratrol (5.5) pelo POX, sítio heme-dependente, das isoformas PGHS-2 (PDB 1CX2) e PGHS-1 (PDB 1EQH) (Figura 5.5, A e B, respectivamente). Dessa forma, evidenciou-se a maior afinidade do resveratrol (5.5) pelo sítio ativo da PGHS-1 ($\Delta G = -20,4$ kcal/mol) em relação a PGHS-2 ($\Delta G = -17,9$ kcal/mol) em consequência das ligações de hidrogênio que ocorrem entre suas hidroxilas fenólicas e os resíduos carboxilatos do grupamento heme e da carbonila do resíduo Leu294, no sítio da PGHS-1 (Figura 5.5, B).[60] Este padrão de reconhecimento molecular favorece a acomodação dos anéis aromáticos do resveratrol paralelos ao grupamento Fe-heme e transversais ao canal que permite o acesso do substrato, bloqueando-o estericamente e, consequentemente, promovendo a inibição da PGHS-1. Esta evidência molecular pode contribuir para que novos arcabouços moleculares anti-inflamatórios, inibidores de PGHS-1, possam ser estruturalmente planejados aplicando-se as técnicas de desenho estrutural sobre este produto natural.



resveratrol
(5.5)

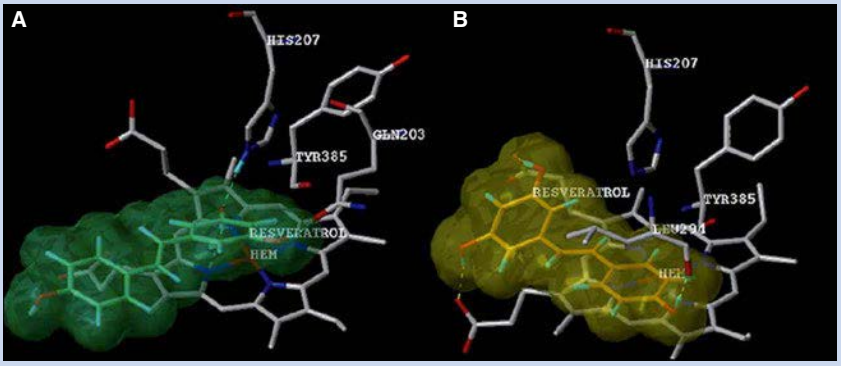


FIGURA 5.5 ▶ POSES IDENTIFICADAS PELO PROCEDIMENTO DE AM DO RESVERATROL (5.5) NO SÍTIO PEROXIDASE DA PGHS-2 (A) E DA PGHS-1 (B).

Fonte: Adaptado de Kümmevle e colaboradores.[60]

espaço de busca e encontrar um conjunto de "poses" iniciais, com a maior qualidade das estruturas geradas pela DM em razão da inclusão do movimento para todos os átomos do sistema, que é aplicada para o refinamento das interações e cálculo apurado da energia somente das melhores "poses" identificadas pelo procedimento de AM (Quadro 5.3).

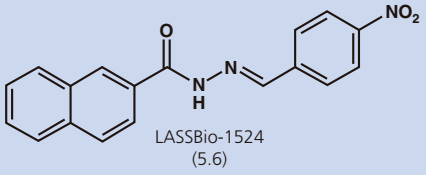
MÉTODOS DE QSAR

Uma situação comum em projetos de química medicinal é a disponibilidade de dados de atividade biológica de uma série de compostos, mas sem informações estruturais sobre o sítio de ação destes compostos. Nesses casos, pode ser explorada a estratégia LBDD, na qual propriedades moleculares dos compostos combinadas com informações sobre suas atividades são usadas para o desenvolvimento de modelos que buscam a correlação quantitativa entre a estrutura e a atividade biológica (QSAR, do inglês *Quantitative Structure Acitivity Relationship*).

Na proposta original feita por C. Hansch e T. Fujita, a atividade biológica (medida como uma concentração inibitória *C*) foi relacionada com características estruturais representadas por meio de parâmetros físico-químicos associados,[61] por exemplo, a efeitos eletrônico (constantes de Hammett, σ_m e σ_p), hidrofóbico (Log P) e estérico (fatores esté-

QUADRO 5.3 ▶ COMBINANDO TÉCNICAS DE ANCORAMENTO MOLECULAR E DINÂMICA MOLECULAR NO PLANEJAMENTO DE UM INIBIDOR DA IKK-β

Duas proteína-quinases, IKK-α e IKK-β, fosforilam as proteínas IκB e representam uma ponto de convergência de caminhos de transdução de sinais que levam à ativação do NF-κB, um fator nuclear envolvido em respostas imunes, inflamação e câncer. As técnicas de AM e DM foram combinadas para o planejamento racional de um inibidor inédito da IKK-β, (*E*)-*N*-(4-nitrobenzilideno)-2-naftoidrazida (LASSBio-1524) (5.6), com base na estrutura da enzima IKK-β obtida por modelagem comparativa usando-se como molde uma conformação ativa da enzima CHK2 (Figura 5.6).[62] O inibidor planejado foi ensaiado *in vitro* e inibiu a enzima IKK-β com seletividade significativa sobre as enzimas IKK-α e CHK2, além de apresentar efeito anti-inflamatório *in vivo*. A arquitetura molecular deste inibidor da enzima IKK-β torna-o um protótipo promissor para o desenvolvimento de novos fármacos anti-inflamatórios.



LASSBio-1524
(5.6)

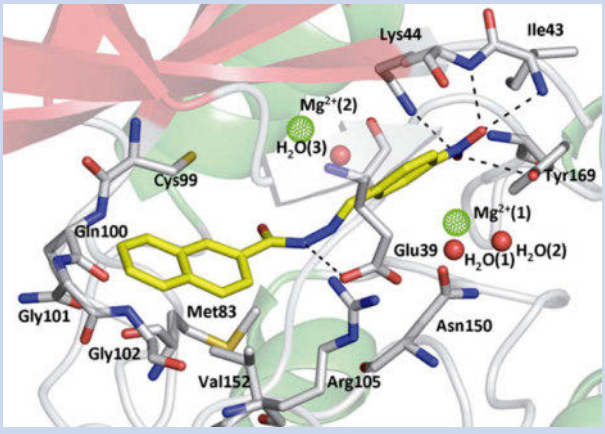


FIGURA **5.6** POSE DE MELHOR CLASSIFICAÇÃO IDENTIFICADA PELO PROCEDIMENTO DE AM NO MODELO COMPARATIVO DA ENZIMA IKK-B, MOSTRANDO AS PRINCIPAIS INTERAÇÕES ENTRE RESÍDUOS DE AMINOÁCIDOS (MODELO EM BASTÕES, ÁTOMOS DE C EM BRANCO) E O COMPOSTO LASSBio-1524 (5.6) (MODELO EM BASTÕES, ÁTOMOS DE C EM AMARELO).

Fonte: Adaptada de Avila e colaboradores.[62]

ricos de Taft, E_S) de substituintes, cada um recebendo um "peso" na correlação por meio de coeficientes k_i determinados por um procedimento de ajuste (Equação 5.8):

$$\text{Equação 5.8} \qquad \text{Log}(1/C) = k_1\sigma + k_2 \text{ Log P} + k_3E_s + k_4$$

Atualmente, há programas que disponibilizam uma extensa variedade de descritores que podem ser combinados na busca de correlações com a atividade, como os descritores topológicos; como nessas correlações não se necessita da estrutura 3D das moléculas, mas apenas da representação de quais átomos estão presentes e como eles se encontram ligados, esses modelos são chamados de QSAR-2D. Um exemplo é o método chamado holograma-QSAR (HQSAR), no qual representações bidimensionais das moléculas são decompostas em fragmentos de acordo com diferentes parâmetros de distinção dos mesmos; são gerados hologramas moleculares, considerando os tipos de fragmento, sua frequência e tamanho, que são correlacionados com a atividade biológica por meio de regressão por mínimos quadrados parciais (PLS, do inglês *Partial Least Squares*) para a construção dos modelos de QSAR.[63]

A facilidade de geração de estruturas tridimensionais dos ligantes por meio da modelagem molecular levou ao surgimento dos métodos de QSAR-3D, nos quais parâmetros tridimensionais das estruturas são explorados com métodos estatísticos na busca de correlações com a atividade.[64]

Como as moléculas interagem umas com as outras por meio de propriedades que se manifestam a partir de suas superfícies e não nos seus esqueletos moleculares, foram desenvolvidos métodos nos quais as correlações exploram campos moleculares gerados ao redor da estrutura molecular e não a estrutura molecular diretamente. Um destes métodos é a Análise Comparativa dos Campos Moleculares (CoMFA, do inglês *Comparative Molecular Field Analysis*), onde os campos avaliados são de duas naturezas: estérica e eletrostática.[65]

O método é mais indicado para conjuntos de moléculas estruturalmente relacionadas, visto que elas devem ser inicialmente alinhadas de acordo com algum critério estrutural comum. Quando o conjunto contém moléculas pouco relacionadas em suas estruturas, a definição do melhor critério de alinhamento é um tanto arbitrária, e alguns alinhamentos diferentes precisam ser testados. As moléculas alinhadas são inseridas em uma grade 3D com espaçamento adequado, geralmente 1,0 ou 0,5 Å, e as energias de interação (estérica e eletrostática) de uma molécula sonda com a molécula avaliada são calculadas por funções com base nos termos não ligados usados em campos de força, em cada ponto da grade.

Como o número de variáveis geradas (as energias de interação) com este procedimento é muito grande, utiliza-se o método PLS para se obter correlações com as atividades. Visto que um possível problema é a ocorrência de superajuste dos dados, procedimentos de validação cruzada devem ser aplicados aos modelos para se verificar a robustez estatística dos mesmos. Além desse procedimento de validação interna, o modelo deve passar por uma validação externa para se avaliar sua capacidade preditiva. Para isso, inicialmente separa-se uma parte dos compostos, selecionados aleatoriamente do conjunto original, chamada *conjunto de teste*. Os demais compostos, que formam o conjunto de treinamento, são usados para a construção dos modelos, que são então usados para se calcular a atividade dos compostos do conjunto de teste, permitindo a avaliação da capacidade preditiva dos modelos.

Uma das qualidades do método é que os resultados estatísticos podem ser interpretados graficamente como mapas de contorno. Os contornos representam as distribuições tridimensionais dos campos com contribuição significativa para o modelo. Contribuições estéricas e eletrostáticas são mostradas separadamente em contornos com cores específicas. Há uma cor para representar contribuições estéricas favoráveis e outra para as desfavoráveis sobre a atividade; no caso da participação eletrostática, cores diferentes indicam onde cargas negativas e onde cargas positivas contribuem para a atividade (Quadro 5.4). Desse modo, pela análise visual dos mapas é possível inferir quais mudanças estruturais poderiam melhorar o perfil de atividade de uma molécula. Portanto, o objetivo principal do método é levar melhorias a uma série de ligantes já conhecida, e não propor estruturas inovadoras.

Um método alternativo também com base no conceito de campos moleculares é o método de Análise Comparativa dos Índices de Similaridade Molecular (CoMSIA, do

QUADRO 5.4 ▶ CAMPOS MOLECULARES DE MODULADORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL-α

A metodologia de QSAR-3D foi aplicada na construção de um modelo para anti-inflamatórios ftalimídicos moduladores do fator de necrose tumoral-α.[67] O emprego da abordagem LBDD se justifica nesse caso porque essa citocina não tem plenamente caracterizado o sítio de interação com ligantes análogos à talidomida (5.7), que atuam por meio da inibição da sua expressão. Foram avaliados 42 derivados ftalimídicos, análogos à talidomida (5.7), apresentando uma faixa extensa de atividades antiTNF-α (pIC_{50} variando entre 7,00 e 3,58). Estes compostos foram alinhados a partir do derivado mais potente da série, lenalidomida (5.8), respeitando requisitos farmacofóricos comuns a esta família de compostos (Figura 5.7A).

O modelo de QSAR-3D (CoMFA) resultante é visualizado na forma de poliedros coloridos, com a seguinte simbologia de cores: a) azuis = grupos carregados positivamente favorecem atividade; b) vermelhos = grupos carregados negativamente favorecem atividade; c) verdes = grupamentos volumosos favorecem atividade; d) amarelos = grupamentos volumosos desfavorecem atividade. A partir dessa convenção, a representação gráfica dos mapas de contorno eletrônico (Figura 5.7B) e estérico (Figura 5.7C) foi obtida para a série estudada, ilustrando o caráter estereoeletrônico 3D envolvido nas interações destes ligantes com os resíduos de aminoácidos do biorreceptor. O modelo apresentou uma correlação significativa com os dados de atividade, com ótimos parâmetros estatísticos e ótima preditividade na validação externa. Desse modo, o modelo mostra-se útil para prever o efeito de modificações moleculares subsequentes na série avaliada sobre a atividade antiTNF-α.

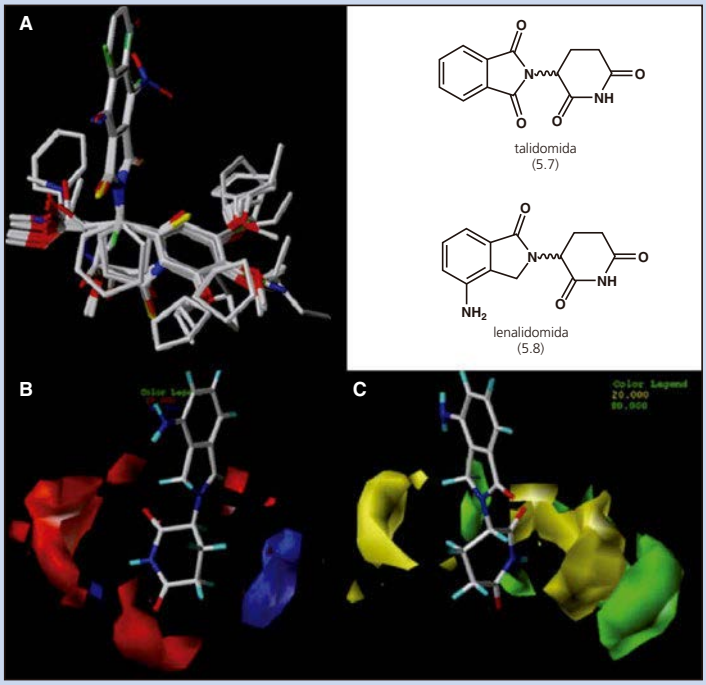


FIGURA 5.7 ▶ CONSTRUÇÃO DE MODELO DE ANÁLISE COMPARATIVA DE CAMPOS MOLECULARES DE ANÁLOGOS À TALIDOMIDA (5.7). ALINHAMENTO DOS COMPOSTOS DO BANCO DE DADOS (A) E REPRESENTAÇÃO DOS MAPAS DE CONTORNO ELETROSTÁTICO (B) E ESTÉRICO (C), COM A ESTRUTURA DA LENALIDOMIDA (5.8) INSERIDA NO MODELO.

Fonte: Adaptado de Ávila e colaboradores.[67]

inglês *Comparative Molecular Similarity Indices Analysis*), no qual as funções para o cálculo das energias estérica e eletrostática do método CoMFA são substituídas por funções gaussianas.[66] Os índices de similaridade são associados a um número maior de potenciais: estérico, eletrostático, hidrofóbico e de ligação hidrogênio.

O método 3D-QSAR tem como base mínimos de energia obtidos para as estruturas dos ligantes. A inclusão da flexibilidade conformacional é feita no método 4D-QSAR, no qual cada estrutura é submetida a um procedimento de DM.[68] Assim, não se considera apenas o mínimo de energia como no método 3D-QSAR, mas uma coleção de conformações. Cada átomo é classificado de acordo com uma série de tipos, relacionados com propriedades físico-químicas, como as suas polaridades e capacidade de participar de

ligações hidrogênio. Os descritores usados nas correlações são as frequências de ocupação dos diferentes tipos de átomos nas células da grade 3D durante a trajetória da DM.

Mesmo com a inclusão da liberdade conformacional no método 4D-QSAR, a ausência do receptor não permite o efeito do ajuste induzido na geração dos confôrmeros. Uma proposta para contornar essa limitação é o método 5D-QSAR, onde o ajuste induzido é simulado mapeando-se a envoltória média de todos os ligantes do conjunto de treinamento sobre a envoltória de cada ligante individual; assim, o custo energético do processo de adaptação conformacional receptor-ligante é estimado pelo deslocamento da envoltória média para cada envoltória individual.[69] O efeito do ajuste induzido é incluído explicitamente no método *3D-QSAR baseado no receptor*, que combina dados da interação ligante-receptor obtidos por um procedimento de AM com a habilidade dos métodos de 3D-QSAR em gerar modelos preditivos para conjuntos de moléculas estruturalmente relacionadas, tornando o método um híbrido das estratégias de LBDD e SBDD.[70]

PONTOS-CHAVE

Há vários métodos de modelagem molecular aplicáveis no planejamento de fármacos, alguns indicados para a modelagem de moléculas pequenas, incluindo os métodos paramétricos e os métodos quânticos, e outros aplicados na modelagem de proteínas, como a modelagem comparativa.

As informações obtidas com esses métodos podem ser usadas diretamente ou aplicadas em modelos que buscam correlações com dados de atividade biológica para auxiliar no processo de planejamento de novos ligantes candidatos a fármacos.

Na estratégia do planejamento de fármacos com base na estrutura do receptor, são aplicados procedimentos como o ancoramento molecular e a dinâmica molecular para obter informações sobre a interação entre os ligantes e sua proteína-alvo. O ancoramento molecular pode ser explorado na estratégia da triagem virtual de fármacos com base na estrutura do receptor, na qual se busca a identificação de candidatos a fármacos em bancos de dados de estruturas químicas.

A estratégia do planejamento de fármacos com base na estrutura dos ligantes baseia-se em técnicas estatísticas de busca de correlações (chamadas QSAR) entre parâmetros calculados de uma série de ligantes conhecidos e suas atividades determinadas experimentalmente. Os parâmetros podem ser dados estruturais e eletrônicos dos ligantes, ou termos de energia expressos como campos moleculares, por exemplo.

REFERÊNCIAS

1. Click2drug.org [Internet]. Lausanne: Swiss Institute of Bioinformatics; 2013 [capturado em 12 fev. 2014]. Disponível: http://click2drug.org/.

2. Jansen F. Introduction to computational chemistry. Chichester: Wiley; 1999.

3. Howard AE, Kollman PA. An analysis of current methodologies for conformational searching of complex molecules. J Med Chem. 1988;31(9):1669-75.

4. Ramachandran GN, Ramakrishnan C, Sasisekharan V. Stereochemistry of polypeptide chain configurations. J Mol Biol. 1963;7:95-9.

5. Leach AR. Molecular modeling: principles and applications. 2nd ed. Dorchester: Pearson Education; 2001.

6. Lipkowitz KB, Boyd DB, Bowen JP, Allinger NL. Molecular mechanics: the art and science of parameterization. Rev Comp Chem. 1991;2:81-97.

7. Gilson MK, Honig B. Calculation of the total electrostatic energy of a macromolecular system: solvation energies, binding energies, and conformational analysis. Proteins. 1988;4(1):7-18.

8. Li L, Li C, Zhang Z, Alexov E. On the dielectric "constant" of proteins: smooth dielectric function for macromolecular modeling and its implementation in DelPhi. J Chem Theory Comput. 2013;9(4):2126-36.

9. Koshland DE Jr, Némethy G, Filmer D. Comparison of experimental binding data and theoretical models in proteins containing subunits. Biochemistry. 1966;5(1):365-85.

10. Verli H, Barreiro EJ. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. Quím Nova. 2005;28(1):95-102.

11. Morgon NH, Coutinho K, editores. Métodos de química teórica e modelagem molecular. São Paulo: Livraria da Física; 2007.

12. Monte SA, Ventura E. A importância do método de Hartree no ensino de química quântica. Quím Nova. 2011;34(3):527-34.

13. Custodio R, Politi JRS, Segala M, Haiduke RLA, Cyrillo M. Quatro alternativas para resolver a equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio. Quím Nova. 2002;25(1):159-70.

14. Dunning TH Jr. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. J Chem Phys. 1989;90:1007-23.

15. Møller C, Plesset MS. Note on an approximation treatment for many-electron systems. Phys Rev. 1934;46:618-22.

16. Dewar MJS, Zoebisch EG, Healy EF, Stewart JJP. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. J Am Chem Soc. 1985;107(13):3902-9.

17. Stewart JJP. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. J Comput Chem. 1989;10(2):209-20.

18. Rocha GB, Freire RO, Simas AM, Stewart JJ. RM1: a reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. J Comput Chem. 2006;27(10):1101-11.

19. Stewart JJP. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. J Mol Model. 2007;13(12):1173-1213.

20. Stewart JJP. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. J Mol Model. 2013;19(1):1-32.

21. Openmopac.net [Internet]. Colorado Springs: MOPAC®; c2007 [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://openmopac.net/.

22. Höhenberg P, Kohn W. Inhomogeneous electron gas. Phys Rev. 1964;136:B864-71.

23. Kohn W, Sham LJ. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. Phys Rev. 1965;140:A1133-8.

24. Morgon NH, Custodio R. Teoria do funcional de densidade. Quím Nova. 1995;18(1):44-55.

25. Stewart JJP. Application of localized molecular orbitals to the solution of semiempirical self-consistent field equations. Int J Quantum Chem. 1996;58(2):133-46.

26. Senn HM, Thiel W. QM/MM methods for biomolecular systems. Angew Chem Int Ed Engl. 2009;48(7):1198-229.

27. Mulliken RS. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. J Chem Phys. 1955;23:1833-40.

28. Löwdin PO. On the nonorthogonality problem. Advances in Quantum Chemistry. 1970;5:185-99.

29. Breneman CM, Wiberg KB. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. J Comput Chem. 1990;11(3):361-73.

30. Gasteiger J, Marsili M. A new model for calculating atomic charges in molecules, Tetrahedron Lett. 1978;19(34):3181-4.

31. Hückel E. Quantum-theoretical contributions to the benzene problem. I. The electron configuration of benzene and related compounds. Zeitschrift für Physik. 1931;70(3-4):204-86.

32. Hückel E. Quantum theoretical contributions to the problem of aromatic and non-saturated compounds Zeitschrift für Physik. 1932;76(9-10):628-48.

33. Lupardus PJ, Shen A, Bogyo M, Garcia KC. Small molecule-induced allosteric activation of the Vibrio cholerae RTX cysteine protease domain. Science. 2008;322(5899):265-8.

34. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera: a visualization system for exploratory research and analysis. J Comput Chem. 2004;25(13):1605-12.

35. Klopman G. Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions. J Am Chem Soc. 1968;90(2):223-34.

36. Ghose AK, Crippen GM. Atomic physicochemical parameters for three-dimensional structure-directed quantitative structure-activity relationships I. Partition coefficients as a measure of hydrophobicity. J Comput Chem. 1986;7(4):565-77.

37. Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. Prediction of hydrophobic (lipophilic) properties of small organic molecules using fragmental methods: an analysis of ALOGP and CLOGP methods. J Phys Chem A. 1998;102(21):3762-72.

38. van de Waterbeemd H, Gifford E. ADMET in silico modeling: towards prediction paradise? Nat Rev Drug Discov. 2003;2(3):192-204.

39. RCSB.org [Internet]. Piscataway: RCSB Protein Data Bank; [2014] [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://rcsb.org/pdb/home/home.do.

40. Folding.stanford.edu [Internet]. Stanford: Vijay Pande; c2013 [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://folding.stanford.edu/.

41. Boinc.bakerlab.org [Internet]. Washington: University of Washington; c2014 [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://boinc.bakerlab.org/.

42. Worldcommunitygrid.org [Internet]. San Jose: IBM; [2014] [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://www.worldcommunitygrid.org/research/proteome/overview.do.

43. Santos Filho OA, Alencastro RB. Modelagem de proteínas por homologia. Quím Nova. 2003;26(2):253-9.

44. Swissmodel.expasy.org [Internet]. Lausanne: Swiss Institute of Bioinformatics; c2011 [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://swissmodel.expasy.org/.

45. Salilab.org [Internet]. San Francisco: University of California San Francisco; c1989-2014 [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://salilab.org/modeller/.

46. Genome.jp [Internet]. Kyoto: Kyoto University Bioinformatics Center; [2014] [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://www.genome.jp/tools/clustalw/.

47. Tcoffee.crg.cat [Internet]. Barcelona: Centre for Genomic Regulation; [2014] [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://tcoffee.crg.cat/.

48. Ebi.ac.uk [Internet]. Hinxton: EMBL-EBI; c2014 [Capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/PROCHECK/.

49. Molprobity.biochem.duke.edu [Internet]. Durham: Richardson Lab; [2014] [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://molprobity.biochem.duke.edu/.

50. Prosa.services.came.sbg.ac.at [Internet]. Salzburg: University of Salzburg; [2014] [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: https://www.came.sbg.ac.at/prosa.php.

51.Kryger G, Silman I, Sussman JL. Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020 (Aricept®): implications for the design of new anti-Alzheimer drugs. Structure. 1999;7(3):297-307.

52.Bakker P, Lovell S. Rampage: structural validation by assessment of the ramachandran plot. Cambridge: University of Cambridge; [2014] [capturado em 12 fev. 2014]. Servers: Crystallography & Biocomputing Group. Disponível em: http://www-cryst.bioc.cam.ac.uk/servers.

53. Dockthor.lncc.br [Internet]. Petrópolis: GMMSB; c2013 [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://dockthor.lncc.br/.

54. Jones G, Willett P, Glen RC, Leach AR, Taylor R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. J Mol Biol. 1997;267(3):727-48.

55. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(11):935-49.

56. Totrov M, Abagyan R. Flexible ligand docking to multiple receptor conformations: a practical alternative. Curr Opin Struct Biol. 2008;18(2):178-84.

57. Rodrigues RP, Mantoani SP, de Almeida JR, Pinsetta FR, Semighini EP, da Silva VB, et al. Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos. Revista Virtual de Química. 2012;4(6):739-76.

58. Zinc.docking.org [Internet]. San Francisco: BCIRC; [2014] [capturado em 14 fev. 2014]. Disponível em: http://zinc.docking.org/.

59. Irwin JJ, Sterling T, Mysinger MM, Bolstad ES, Coleman RG. ZINC: a free tool to discover chemistry for biology. J Chem Inf Model. 2012;52(7):1757-68.

60. Kümmerle AE, Sperandio da Silva GM, Sant'Anna CM, Barreiro EJ, Fraga CA. A proposed molecular basis for the selective resveratrol inhibition of the PGHS-1 peroxidase activity. Bioorg Med Chem. 2005;13(21):5981-5.

61. Tavares LC. QSAR: a abordagem de Hansch. Quím Nova. 2004;27(4):631-9.

62. Avila CM, Lopes AB, Gonçalves AS, da Silva LL, Romeiro NC, Miranda AL, et al. Structure-based design and biological profile of (E)-N-(4-Nitrobenzylidene)-2-naphthohydrazide, a novel small molecule inhibitor of IκB kinase-β. Eur J Med Chem. 2011;46(4):1245-53.

63. Salum LB, Andricopulo AD. Fragment-based QSAR: perspectives in drug design. Mol Divers. 2009;13(3):277-85.

64. Gaudio AC, Zandonade E. Proposição, validação e análise dos modelos que correlacionam estrutura química e atividade biológica. Quím Nova. 2001;24(5):658-71.

65. Cramer III RD, Patterson DE, Bunce JD. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. 1988;110:5959-67.

66. Klebe G. Comparative Molecular Similarity Indices Analysis: CoMSIA. In: Kubinyi H, Folkers G, Martin YC, editors. 3D-QSAR in drug design 3. Dordrecht: Kluver Academic; 1998. v. 3, p. 87-104.

67. Avila CM, Romeiro NC, da Silva GM, Sant'Anna CM, Barreiro EJ, Fraga CA. Development of new CoMFA and CoMSIA 3D-QSAR models for anti-inflammatory phthalimide-containing TNFalpha modulators. Bioorg Med Chem. 2006;14(20):6874-85.

68. Andrade CH, Pasqualoto KF, Ferreira EI, Hopfinger AJ. 4D-QSAR: perspectives in drug design. Molecules. 2010;15(5):3281-94.

69. Vedani A, Dobler M. 5D-QSAR: the key for simulating induced fit? J Med Chem. 2002;45(11):2139-49.

70. Sippl W. Receptor-based 3D QSAR analysis of estrogen receptor ligands: merging the accuracy of receptor-based alignments with the computational efficiency of ligand-based methods. J Comput Aided Mol Des. 2000;14(6):559-72.

LEITURA SUPLEMENTAR

Grant GH, Richards WG. Computational chemistry. Oxford: Oxford University; 1995.

Höltje HD, Sippl W, Rognan D, Folkers G. Molecular modeling: basic principles and applications. 3rd ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2008.

Levine IN. Quantum chemistry. Englewood Cliffs: Prentice Hall; 1991.

Sant'Anna CMR. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). Quím Nova. 2002;25(3):505-12.

Sant'Anna CMR. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: uma introdução. Revista Virtual de Química. 2009;1(1):49–57.

6

A IMPORTÂNCIA DO MECANISMO MOLECULAR DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

O conhecimento do mecanismo molecular da ação dos fármacos é uma etapa essencial para facilitar o desenho de moléculas mais eficazes em termos de reconhecimento pelo alvo terapêutico, permitindo maior seletividade assim como para a otimização das propriedades farmacodinâmicas de substâncias conhecidas.

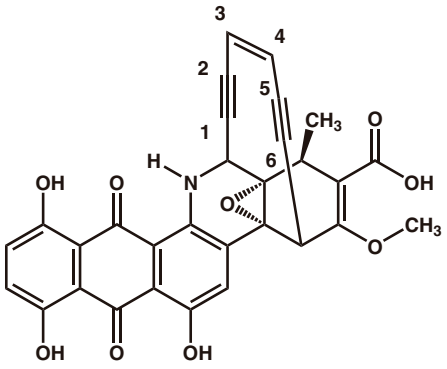
PRODUTOS NATURAIS COMO MODELOS DE MECANISMOS MOLECULARES DE AÇÃO

ANTIBIÓTICOS ENODIINOS

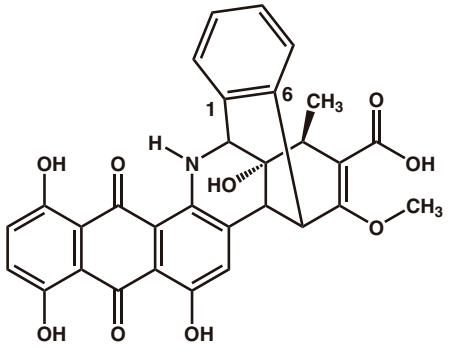
Os produtos naturais também têm sido empregados como modelos de reatividade biológica, decorrentes de características estruturais peculiares. A classe dos antibióticos antitumorais enodiinos representados pela dinemicina A (6.1)[1] é um exemplo representativo. Esta substância, isolada de microrganismos em 1989, possui uma característica estrutural particular, com um cromóforo típico formado pela conjugação de duas ligações triplas, intercalada por uma ligação dupla, representando uma subunidade estrutural 1,5-diino-3-*cis*-eno (Figura 6.1). Esta classe de substâncias naturais atua ao nível do DNA,[1] rompendo a dupla hélice por meio de espécies benzenoides dirradicalares reativas, do tipo 1,4-arildiil (6.7), bioformadas a partir da função enodiino por meio do processo de biocicloaromatização (Figura 6.1).

A elucidação do mecanismo molecular de ação destes produtos naturais inspirou a síntese de análogos estruturalmente mais simples com propriedades farmacocinéticas e estabilidades mais adequadas. Nicolaou e colaboradores[2] desenharam, a partir do protótipo natural (6.1), o derivado estruturalmente simplificado (6.3, Figura 6.2), que apresentou potentes propriedades citotóxicas seletivas, exemplificando o emprego, com sucesso, da estratégia de *simplificação molecular* de um protótipo natural estruturalmente complexo.

Outra classe de agentes antibióticos com propriedades antimetabólicas de origem natural são as mitomicinas A, B e C (p. ex., 6.8), isoladas de *Streptomyces caespitosus*,

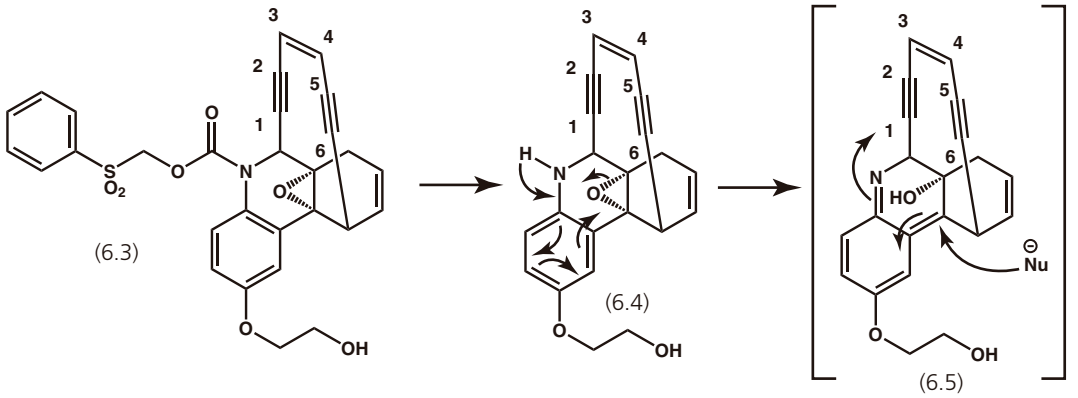


dinemicina A
(6.1)



(6.2)

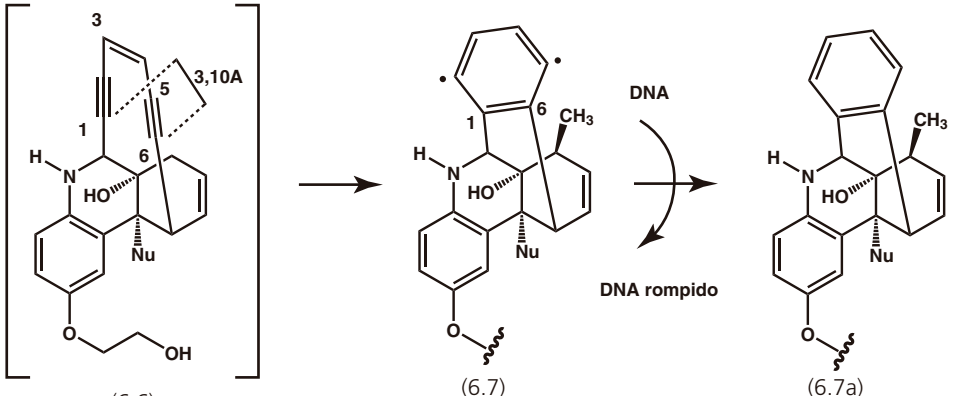
FIGURA **6.1** ▶ PROCESSO DE BIOCICLOAROMATIZAÇÃO DO ANTIBIÓTICO NATURAL DIENAMICINA-A (6.1).



(6.3)

(6.4)

(6.5)



(6.6)

(6.7)

(6.7a)

FIGURA **6.2** ▶ MECANISMO DE AÇÃO DO DERIVADO (6.3) ANÁLOGO À DIENAMICINA-A (6.1).

em 1956. Esta classe de aziridinoquinonas naturais teve o mecanismo molecular de ação elucidado, indicando que suas propriedades citotóxicas dependem de bioativação-redutiva levando à formação de espécies reativas que são alquilantes do DNA (Figura 6.4).

A etapa crucial da bioativação redutiva depende da transformação enzimática da função quinona presente em (6.8), em hidroquinona (6.9) que, por sua vez, sofre eliminação do grupamento metoxila terciário homoalílico em C-8, levando à formação de uma insaturação em C-8/C-9 (p. ex., 6.10), responsável pela ativação do sistema aziridínico das mitomicinas (Figura 6.4) e do carbono eletrofílico em C-10 substituído por um carbamato alílico ou benzílico (6.11). Esta espécie alílica-ativada (6.11) pode sofrer reações nucleofílicas com as bases heterociclícas purinícas e

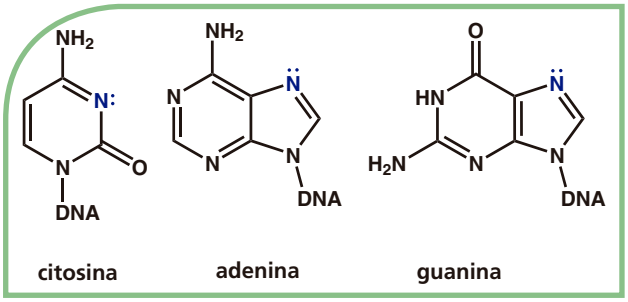


FIGURA **6.3** ▶ SÍTIOS NUCLEOFÍLICOS (EM AZUL) DE BASES PIRIMIDÍNICAS E PURÍNICAS.

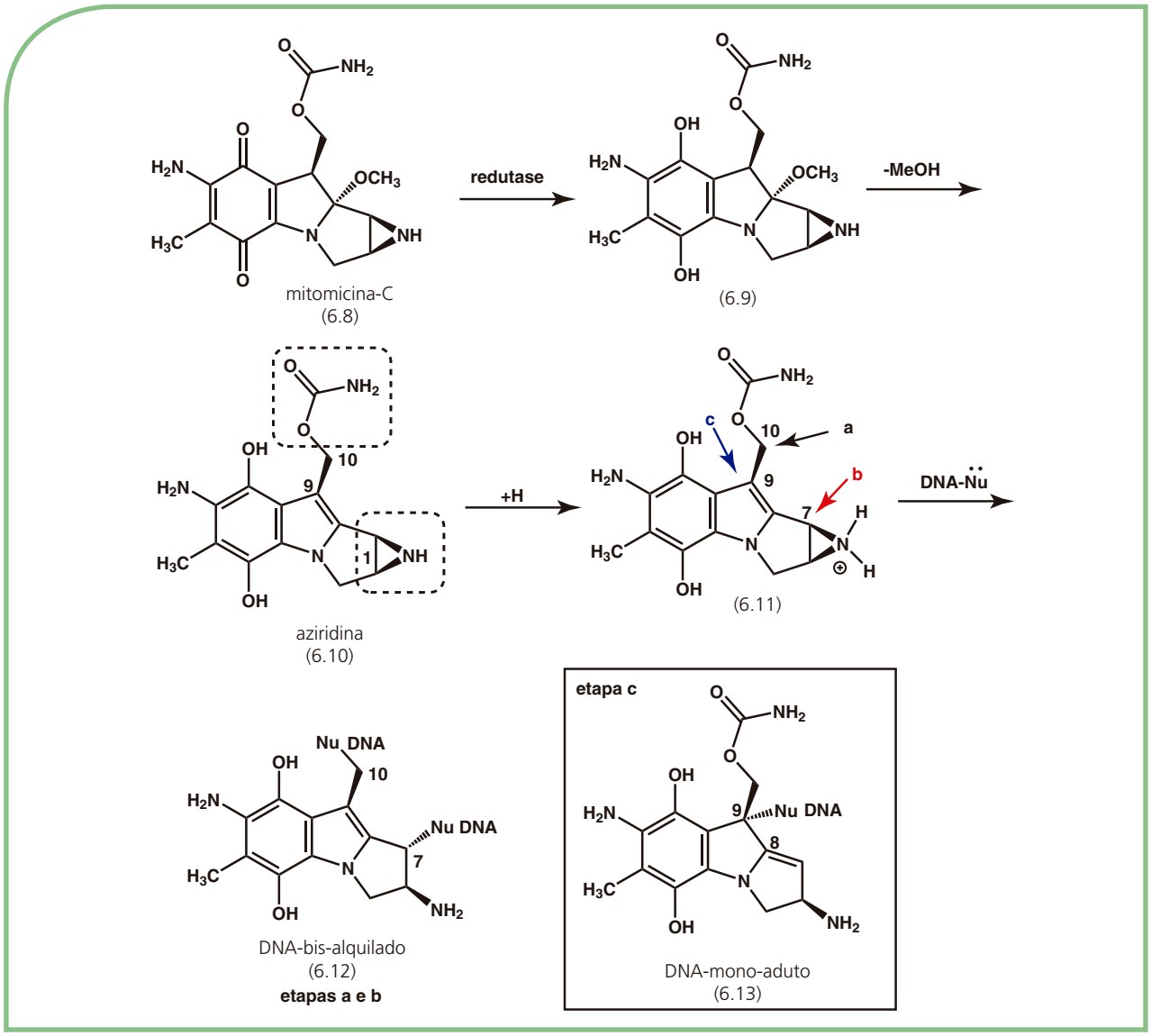
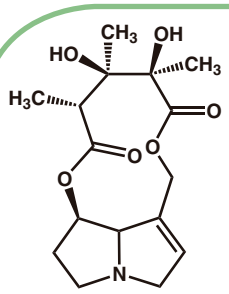
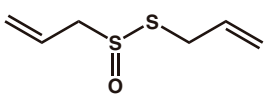


FIGURA **6.4** ▶ MECANISMO MOLECULAR DA ALQUILAÇÃO DO DNA PELA MITOMICINA-C (6.8).



monocrotalina
(Crotalaria retusa)
(6.14)



alicina
(6.15)

FIGURA 6.5 ▶ EXEMPLOS DE PRODUTOS NATURAIS (6.14 E 6.15) COM BIOFORMAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS POR MEIO DE ATIVAÇÃO DO TIPO ALÍLICA.

pirimidínicas do DNA (Fig 6.3) em C-10 (Figura 6.4, a) e C-7 (Figura 6.4, b), levando aos bis-adutos irreversíveis do DNA (6.12). Estes agentes alquilantes podem, eventualmente, produzir ainda monoadutos (p. ex., 6.13), bioformados por reações do tipo S_N2' envolvendo C-9 (Figura 6.4, c), com migração da ligação dupla.

A Figura 6.3 ilustra os átomos de nitrogênio nucleofílicos (em azul) de bases pirimidínicas e purínicas.

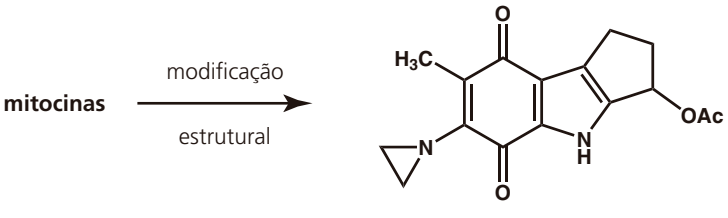
A elucidação do mecanismo molecular de alquilação do DNA pelas mitomicinas evidenciou a importância da ativação alílica na bioformação de espécies reativas, responsáveis pelos efeitos hepatotóxicos dos alcaloides pirrolizidínicos como a monocrotalina (6.14, Figura 6.5), abundantes em Leguminosas e Boragináceas e pelas propriedades bactericidas da alicina (6.15, Figura 6.5), principal componente químico do alho.

O reconhecimento da ativação "alílica" na formação de espécies biorreativas permitiu o desenvolvimento racional de nova família de agentes alquilantes da classe dos derivados aziridino-indoloquinonas (p. ex., 6.16, Figura 6.6) desenvolvidos recentemente por Xing e colaboradores.[3] Estes autores exploraram o mecanismo de bioativação redutiva, de maneira a favorecer a bioformação de espécies quinona-metídeos transientes, assistidas pelo caráter de grupo abandonador do acetato do tipo "alílico" de análogos sintéticos de mitomicinas.

MECANISMO MOLECULAR DA AÇÃO ANTIMALÁRICA DA ARTEMISININA

A artemisinina (6.17), isolada de planta chinesa *Artemisia annua* e descrita em 1970,[4] foi identificada como um sesquiterpeno com esqueleto 1,2,4-trioxano, responsável pelas propriedades antimaláricas apresentadas pela planta e conhecidas há longo tempo pelos chineses. Esta descoberta teve impacto marcante na quimioterapia da malária, pois foi o primeiro derivado não quinonílico, com potentes propriedades antiparasitárias, efetivo contra parasitas multirresistentes.

Síntese de derivados monoxigenados indicaram que o fragmento natural trioxana era a unidade farmacofórica para ação antimalárica desta original substância natural. Diversos grupos de pesquisa debruçaram-se sobre este tema e diferentes propostas constam na literatura, sendo a mais aceita aquela enunciada por Gary H. Posner da Universidade Johns Hopkins em Maryland, EUA.[5-10] O grupo do Professor Posner acumulou diversas evidências que suportam o mecanismo de 6.17 como dependendo da ação de ácidos de Lewis, como o Fe(II) presente no heme, que promovem a cisão redutiva homolítica da ligação ambidente do biofóro trioxânico conduzindo à formação de espécies radicalares de oxigênio (Figura 6.7). Foi o grupo de Posner que, pela primeira vez, mostrou que as espécies oxirradicalares (**A**, Figura 6.7) são precursoras de carborradicais



aziridinilciclopentil[*b*]indoloquinona
(6.16)

FIGURA 6.6 ▶ EXEMPLO DE AGENTE ALQUILANTE SINTÉTICO, ANÁLOGO AS MITOMICINAS NATURAIS.

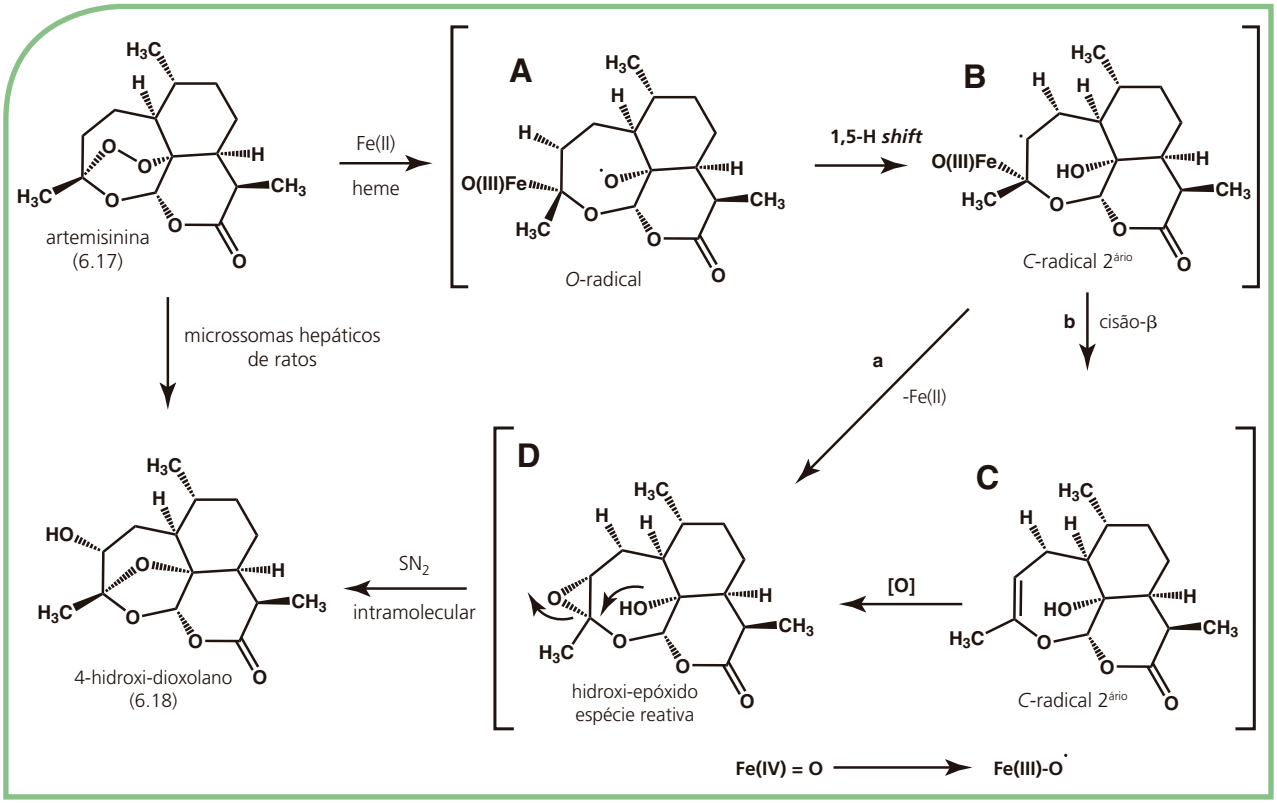


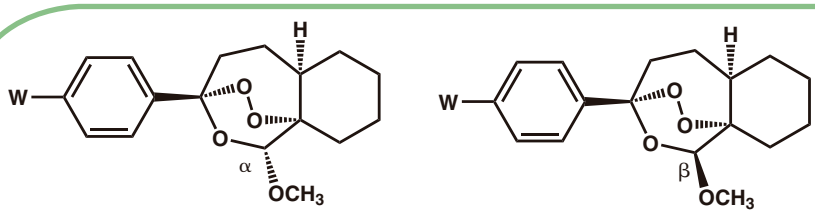
FIGURA **6.7** ► MECANISMO DE AÇÃO PROPOSTO PARA A ARTEMISININA (6.17).

formados por prototropia 1,5 envolvendo o átomo de hidrogênio de C-4α levando a um radical de carbono secundário (**B**, Figura 6.7). A partir de **B** (Figura 6.7) dois processos podem operar, envolvendo uma reação de ciclização intramolecular (caminho **a**, Figura 6.7) que leva à formação de intermediário reativo hidroxiepóxido (**D**, Figura 6.7), que possui em sua estrutura padrão similar ao epóxido reativo, devido à enorme eletrofilicidade que apresenta. Esta espécie reativa pode participar na promoção dos efeitos antiprotozoários da artemisinina. Esse intermediário reativo, com propriedades alquilantes, foi isolado, posteriormente, por Wu e colaboradores,[11] em pequenas quantidades, pelo tratamento da artemisinina (6.17) com sais ferrosos.

O carborradical **B** pode sofrer uma reação de cisão-β (caminho **b**, Figura 6.7) com a participação de espécie Fe(IV)=O conduzindo à formação do vinil-éter **C** (Figura 6.7). Esse caminho alternativo para a formação da espécie reativa **D** encontra alguns questionamentos na literatura, sendo menos aceito do que o caminho alternativo **a** (Figura 6.7).

A partir do intermediário hidroxiepóxido **D**, por meio de rearranjo molecular envolvendo um processo do tipo SN_2 intramolecular, em que participa como nucleófilo a hidroxila secundária de D, forma-se o produto estável 4-hidroxidioxolano (6.18) (Figura 6.7), identificado como principal metabólito da artemisinina (6.17) em microssomas hepáticos de ratos. No homem, a principal isoforma do CYP450 envolvida na metabolização de 6.17 é a isoforma CYP3A4.

O conhecimento do mecanismo molecular da ação antimalárica da artemisinina (6.17) confirmou a contribuição farmacofórica essencial do fragmento trioxana e permitiu a Posner e colaboradores[12] a obtenção de análogos da artemisinina, estruturalmente mais simples portando o sistema tricíclico que contém a unidade farmacofórica (Figura 6.8). Entre duas dezenas de compostos sintetizados os derivados diastereoisoméricos (6.19, W = H) e (6.20, W = H), possuindo o grupamento metoxila em C-12 com as duas configurações possíveis, teve o isômero β (6.20) como o mais ativo. A mesma diastereosseletividade de ação foi observada para os derivados *para*-fluorfenila (6.21) e



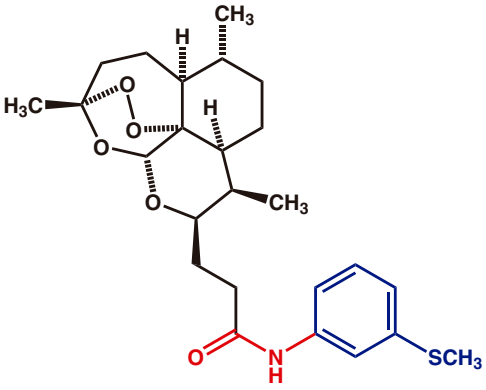
(6.19) W =H; IC_{50} = 100 nM
(6.21) W = F; IC_{50} = 65 nM

(6.20) W =H; IC_{50} = 38 nM
(6.22) W = F; IC_{50} = 30 nM

FIGURA **6.8** ▶ EXEMPLOS DE ANÁLOGOS SIMPLIFICADOS DA ARTEMISININA.

(6.22), que se mostraram um pouco mais potentes do que os isósteros não substituídos (6.19) e (6.20), tendo sido 6.22 aquele mais efetivo em bioensaios *in vivo* (Figura 6.8).

Posteriormente, Posner e colaboradores[12] descreveram os significativos efeitos que o derivado tiometilfenil éter (6.23) apresentou, quando administrado em associação à mefloquina (6.24) no controle da infecção por *Plasmodium falciparum* em modelos animais de laboratório. Em uma série de 22 fenilamidas substituídas, incluídas no padrão trioxana, o derivado *meta*-tiometilfenila (6.23) apresentou ED_{50} de 9,1 nM contra *P. falciparum* (NF54) e promoveu 99,9% de supressão da parasitemia, já no terceiro dia após administração de dose única de 6,0 mg/kg de 6.23 associado a 18 mg/kg de mefloquina. Este derivado trioxânico sintético não apresentou nenhum efeito tóxico detectável, tendo, ao contrário, os animais utilizados nos bioensaios o mesmo perfil dos controles, com cura radical.



derivado tiometilfenil eter
(6.23)

INIBIÇÃO SUICIDA DE PROTEASE SERÍNICA (SER-PROTEASE; SER-PR)

Diversos produtos naturais são inibidores irreversíveis de proteases séricas (*Ser-proteases*), enzimas proteolíticas que têm como nucleófilo o grupamento hidroxila ativado de um resíduo de serina, por exemplo, quimotripsina, que hidrolisa proteínas a partir de uma tríade catalítica composta Ser195, His57 e a Asp102. O mecanismo molecular ilustrado na Figura 6.9 opera por meio de abstração de hidrogênio da histidina 57 pelo carboxilato do aspartato 102, que promove a ativação da hidroxila da serina 195, cujo alcoolato ataca nucleofilicamente a carbonila amídica do substrato.

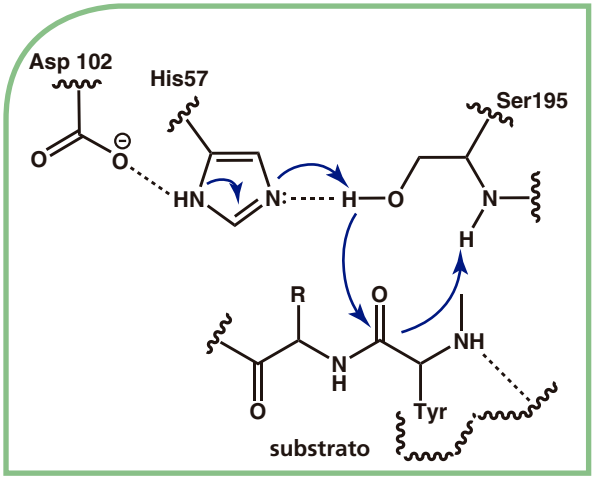
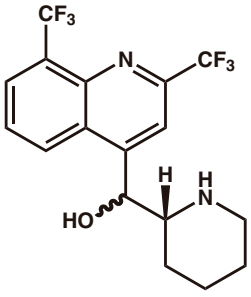


FIGURA **6.9** ▶ MECANISMO MOLECULAR DE HIDRÓLISE PROTEOLÍTICA DA QUIMOTRIPSINA.

Em 1986, Sofia e Katzenellenbogen[13] estudaram o mecanismo molecular da inibição de Ser-proteases por derivados haloenol-lactonas (6.25 e 6.26; Figura 6.10), estruturalmente desenhados a partir de inibidores protótipos naturais. As substâncias estudadas, como 6.25 e 6.26, caracterizam-se estruturalmente por apresentarem isomeria geométrica *E* ou *Z* ao nível da dupla ligação tri-substituída, além do centro estereogênico presente no anel -lactônico (Figura 6.10). Observando-se que a atividade inibitória de quimiotripsina não dependia destes fatores estruturais e que os derivados bromados (p. ex., 6.25) eram mais ativos do que os isósteros clorados (p. ex., 6.26), os autores foram capazes de elucidar o *mecanismo molecular* desta inibição como uma inibição suicida pseudobimolecular, isto é, envolvendo transientemente a formação de duas ligações covalentes entre o sítio ativo enzimático e os inibidores, conforme esquematicamente ilustrado na Figura 6.10.

Com base no mecanismo clássico de hidrólise de Ser-PR (Figura 6.10) Sofia e Katzenellenbogen[13] elegeram a carbonila lactônica como primeiro sítio eletrofílico dos inibidores (6.25) e (6.26), representando sua unidade farmacofórica. O ataque nucleofílico do alcoolato da Ser-OH leva à formação do acil-aduto inicial (6.27, Figura 6.10) que corresponde ao enol de uma α-halocetona (6.28). A forma cetônica (6.28) sofre uma substituição nucleofílica pela enzima, sobre o segundo sítio eletrofílico α-halometilcetona, com formação de uma segunda ligação covalente (p. ex., 6.29), responsável pela inibição irreversível, uma vez que foi demonstrado que o acil-aduto inicialmente formado (6.27) era hidrolisado por moléculas de água presentes no sítio ativo da protease, regenerando o nucleófilo enzimático (p. ex., 6.30). Ademais, este mecanismo é suficiente para explicar a maior atividade dos derivados bromados (6.25) em relação aos análogos clorados (6.26), devido ao melhor caráter de grupo abandonador do bromo, favorecendo a etapa de substituição nucleofílica.

A elucidação desse mecanismo molecular evidenciou que o anel piridínico destes inibidores (6.25) e (6.26) não participava da inibição, permitindo o desenho estrutural de inibidores mais potentes, como 6.31, em que o anel piridínico foi substituído por



mefloquina
(6.24)

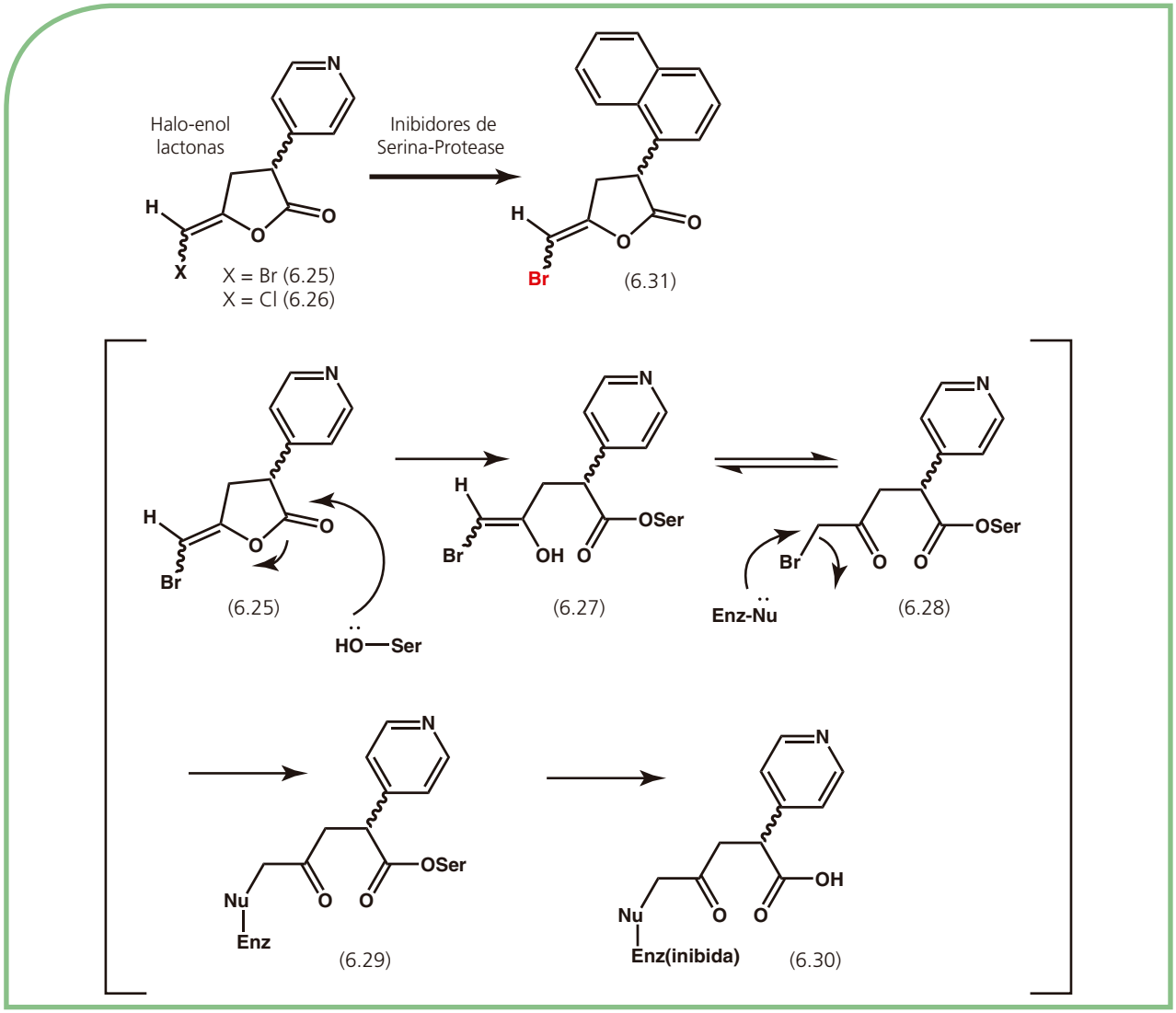


FIGURA **6.10** ▶ INIBIÇÃO SUICIDA DE SER-PROTEASES POR HALOENOL LACTONAS (P. EX., 6.25, 6.26 E 6.31).
Fonte: Adaptada de Sofia e Katzenellenbogen.[13]

um núcleo naftalênico (Figura 6.10). Essa substituição *isostérica* potencializa o caráter hidrofóbico dos novos compostos (p. ex., 6.31), pela substituição de uma unidade aromática básica por outra não funcionalizada, neutra com 10 elétrons-π. Outrossim, a elucidação deste mecanismo permitiu ainda a racionalização da atividade observada em ambos isômeros geométricos (*Z*) e (*E*) dos inibidores (6.25), (6.26) e (6.31), visto que a configuração do sistema enólico se perde após o ataque nucleofílico inicial promovido pela hidroxila ativada da serina, quando a forma cetônica predomina.

Outros compostos naturais e análogos modificados como derivados 4-clorocumarínicos (6.32 e 6.33, Figura 6.11) inibem irreversivelmente Ser-proteases, como a leucócito-elastase (LE), importante protease serínica envolvida nos processos fisiopatológicos que acarretam o enfisema pulmonar. O derivado cumarínico 7-bromado (6.32) é um inibidor reversível dirigido ao sítio ativo, enquanto o derivado 7-aminado correspondente (6.33) promove uma inibição bimolecular irreversível.

Outros inibidores suicidas de *Ser-PR* (Figura 6.11) incluem, além da halo-piranona (6.34), compostos α-clorocetônicos (6.35) e α-trifluormetilcetonas (6.36).

O mecanismo da inibição suicida de Ser-PR pelo derivado 4-cloro-cumarínico aminado (6.33) está ilustrado na Figura 6.12.

INIBIDORES DE ASPARTATO-PROTEASE (ASP-PR) VIRAL: INDINAVIR

Proteases (PR) são enzimas que promovem a hidrólise de ligações peptídicas específicas, com elevada seletividade, constituindo importantes alvos terapêuticos, *interalia*: enzima conversora de angiotensina (ECA), trombina, elastase e tripsina.[14] Entre as diferentes classes de PR, diferenciadas pela natureza do aminoácido nucleofílico que promove a hidrólise da ligação peptídica lábil, diretamente, temos as proteases serínicas (Ser-PR), vista anteriormente, cisteínicas (Cys-PR), em que o nucleófilo agora é o tiol de um aminoácido cisteína ativado. Outra classe é composta por proteases que promovem a hidrólise da ligação peptídica por meio da ativação de moléculas de água presentes em seus sítios

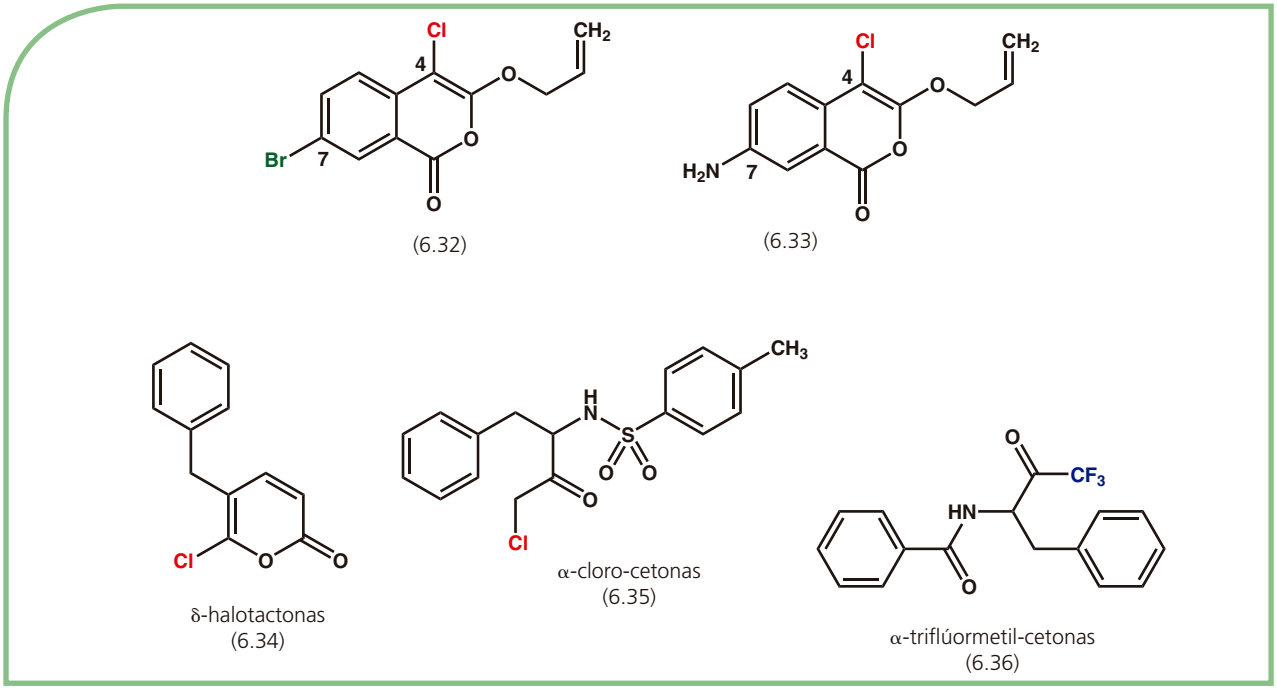


FIGURA **6.11** ► EXEMPLOS DE INIBIDORES SUICIDAS DE SER-PROTEASES (6.32-6.36).

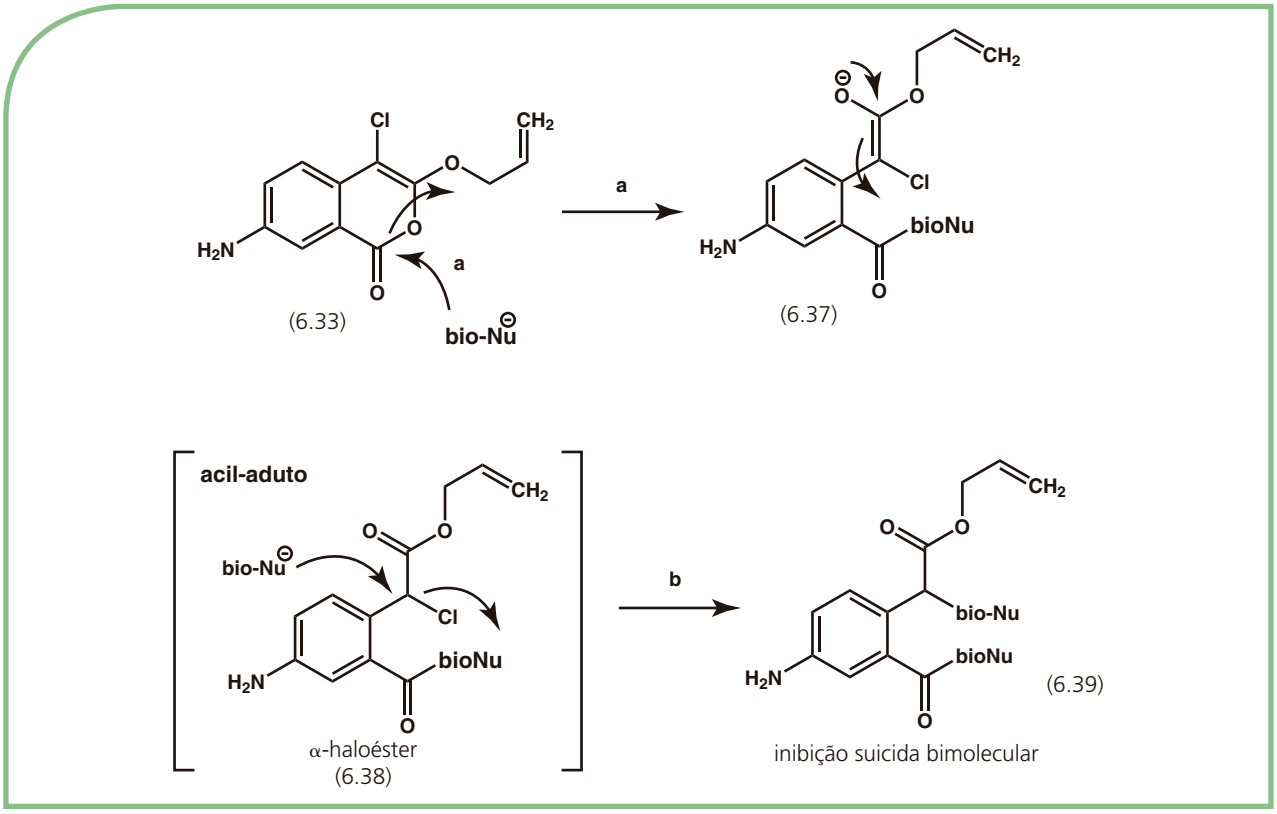


FIGURA **6.12** ▶ MECANISMO DE INIBIÇÃO SUICIDA BIOMOLECULAR DE SER-PROTEASES PELO COMPOSTO 6.33.

catalíticos. A ativação destas moléculas de água pode ocorrer pela ação do cátion zinco presente em seu sítio catalítico – metaloproteases zincodependentes[15] – ou pela presença de dois aspartatos (Asp), caracterizando as aspartato-proteases (Asp-PR), entre as quais encontram-se os seguintes alvos terapêuticos: renina (hipertensão), plasmepsinas (malaria), β-secretase (doença de Alzheimer) e Asp-PR do HIV (AIDS). As Asp-PR virais são essenciais à formação de proteínas necessárias ao ciclo evolutivo viral e sua inibição, se possível irreversível, promove eficaz ação antiviral. Vários estudos indicaram que as proteases do vírus responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV) são Asp-PR (HIV-PR), representando importante alvo terapêutico para o desenvolvimento de fármacos anti-HIV. A Figura 6.13 ilustra o mecanismo molecular da catálise promovida por Asp-PR, indicando a dupla de aminoácidos aspartatos (Asp25) envolvidos na ativação da molécula de água responsável pela hidrólise da ligação peptídica lábil.

As Asp-PR são geralmente consideradas enzimas de catálise acidobase, conformacionalmente vulneráveis, e o aumento significativo no número de Asp-PR conhecidas deveu-se a estudos genômicos.[16]

Pesquisadores do laboratório Merck, liderados por Joseph Vacca, foram os pioneiros na obtenção da estrutura cristalina de HIV-PR identificada como uma Asp-PR com 99 aminoácidos, funcional na forma homodimérica e com um único sítio ativo que apresenta simetria C_2 em sua forma livre, com os dois resíduos aspartatos (Asp-25 e Asp-25'), envolvidos na catálise, localizados ao fundo de uma cavidade da enzima em que ocorre a acomodação do substrato que se liga a diversos aminoácidos, o que define a especificidade enzimática.

O mecanismo molecular da catálise promovida por Asp-PR mais aceito atualmente envolve a interação do resíduo Asp-25, carregado negativamente com a molécula de água nucleofílica, compartilhada pelos dois resíduos de aspartato essenciais. Após sua ativação, a molécula de água ataca nucleofilicamente a ligação amidíca lábil levando à formação de intermediário oxiânion tetraédrico **A** (Figura 6.13) que evolui aos produtos (B, Figura 6.13) sem que haja participação de intermediários do tipo acila.[17]

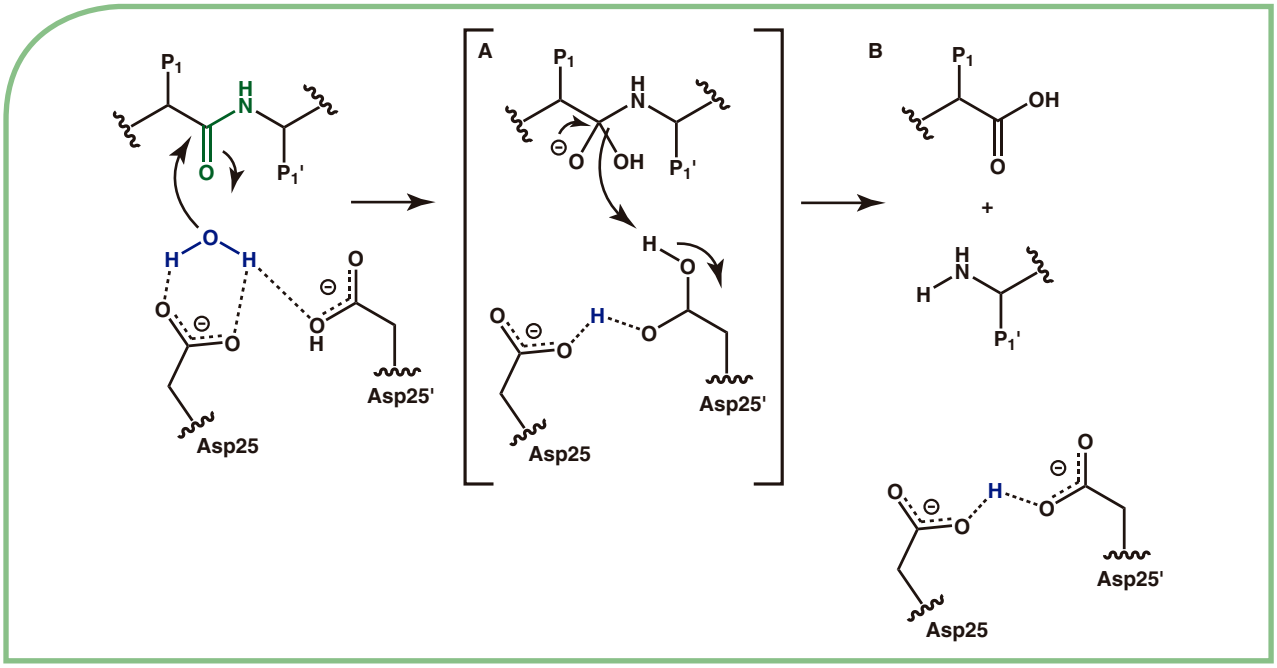


FIGURA 6.13 ▶ MECANISMO MOLECULAR DA BIOCATÁLISE PROMOVIDA POR ASPARTATO-PROTEASES (ASP-PR).
Fonte: Turk.[15]

O conhecimento da estrutura cristalina da HIV-PR permitiu a descoberta de inibidores eficazes representados pelo indinavir (6.40), ritonavir (6.41), saquinavir (6.42), amprenavir (6.43), nelfinavir (6.44) e lopinavir (6.45) (Figura 6.14).

Atualmente, a terapia da AIDS conta, além dos inibidores de HIV-PR, com outra classe de inibidores enzimáticos, especificamente aqueles que atuam ao nível da transcriptase-reversa (RT), como a nevirapina (6.46), delavirdina (6.47), efavirenz (6.48), classificados como inibidores não nucleosídicos, que se somam aos inibidores nucleosídicos representados pela zidovudina (AZT, 6.49), didanosina (6.50), entre outros (Figura 6.15). Uma terceira alternativa para o combate ao HIV surgiu com o lançamento do maraviroque (6.51) pela Pfizer em 2008, que representa uma inovação em termos do mecanismo farmacológico de ação (Figura 6.15), atuando como modulador alostérico negativo de receptores de quimiocina CCR5, participante do processo de adesão do vírus nas células CD4+ do hospedeiro.

FÁRMACOS QUE ATUAM COMO INIBIDORES IRREVERSÍVEIS OU COVALENTES

Alguns aspectos recentes do envolvimento das prostaglandinas nos processos inflamatórios iniciais de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo diabetes tipo 2, alguns tipos de câncer, doença de Alzheimer, entre outras, têm sido documentados, e existem relatos descrevendo a evolução mais cadenciada destes quadros crônicos em pacientes que fazem uso continuado de anti-inflamatórios não esteroides, especialmente inibidores da COX-2.

Uma parcela significativa dos fármacos do arsenal terapêutico contemporâneo atua por meio da inibição enzimática. Esta inibição ocorre de forma reversível em sua maioria, podendo também ser irreversível, neste caso quando se formam ligações covalentes entre o alvo terapêutico e o fármaco. Encontramos exemplos de inibidores irreversíveis em diversas classes terapêuticas, sendo alguns exemplos fármacos de enorme sucesso mercadológico, denominados *blockbuster*. Temos inibidores irreversíveis entre os antibióticos (33%), anticâncer (20%), antiúlceras (15%), neuroativos (10%), cardioativas

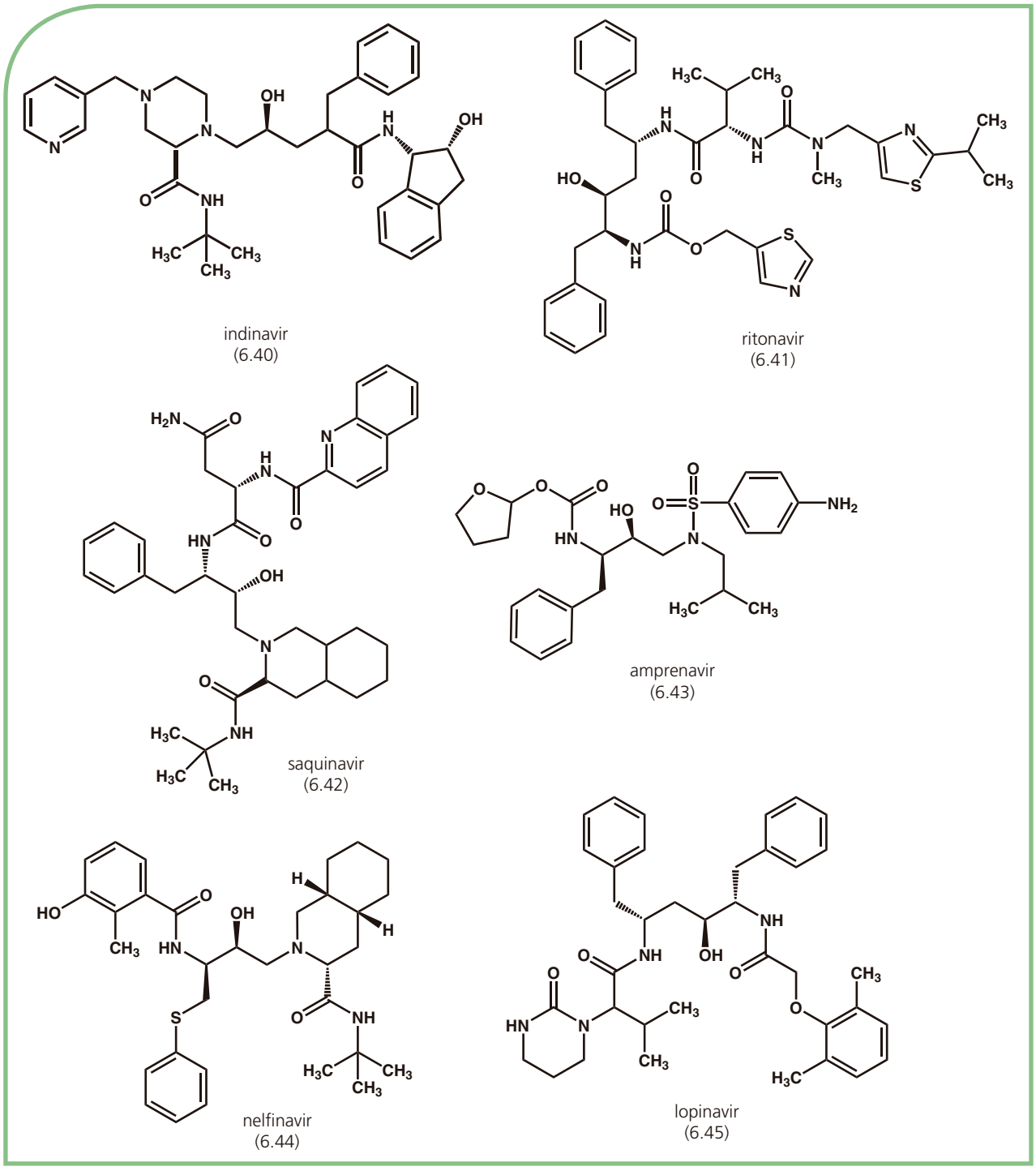


FIGURA **6.14** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS INIBIDORES DA HIV-PROTEASE.

(5%) e analgésicos (3%), entre outras classes (13%). Desde o ácido acetilsalicílico (6.52), passando pela penicilina G (6.53), omeprazol (6.54), clopidogrel (6.55), até inibidores de determinadas tirosina quinases como o neratinibe (6.56) (Figura 6.16).

Os fármacos que atuam pelo mecanismo de inibição enzimática irreversível eram, até certo ponto, discriminados pela indústria farmacêutica (IF) por serem considerados potencialmente tóxicos. Entretanto, após o sucesso do omeprazol (6.54) e do esome-

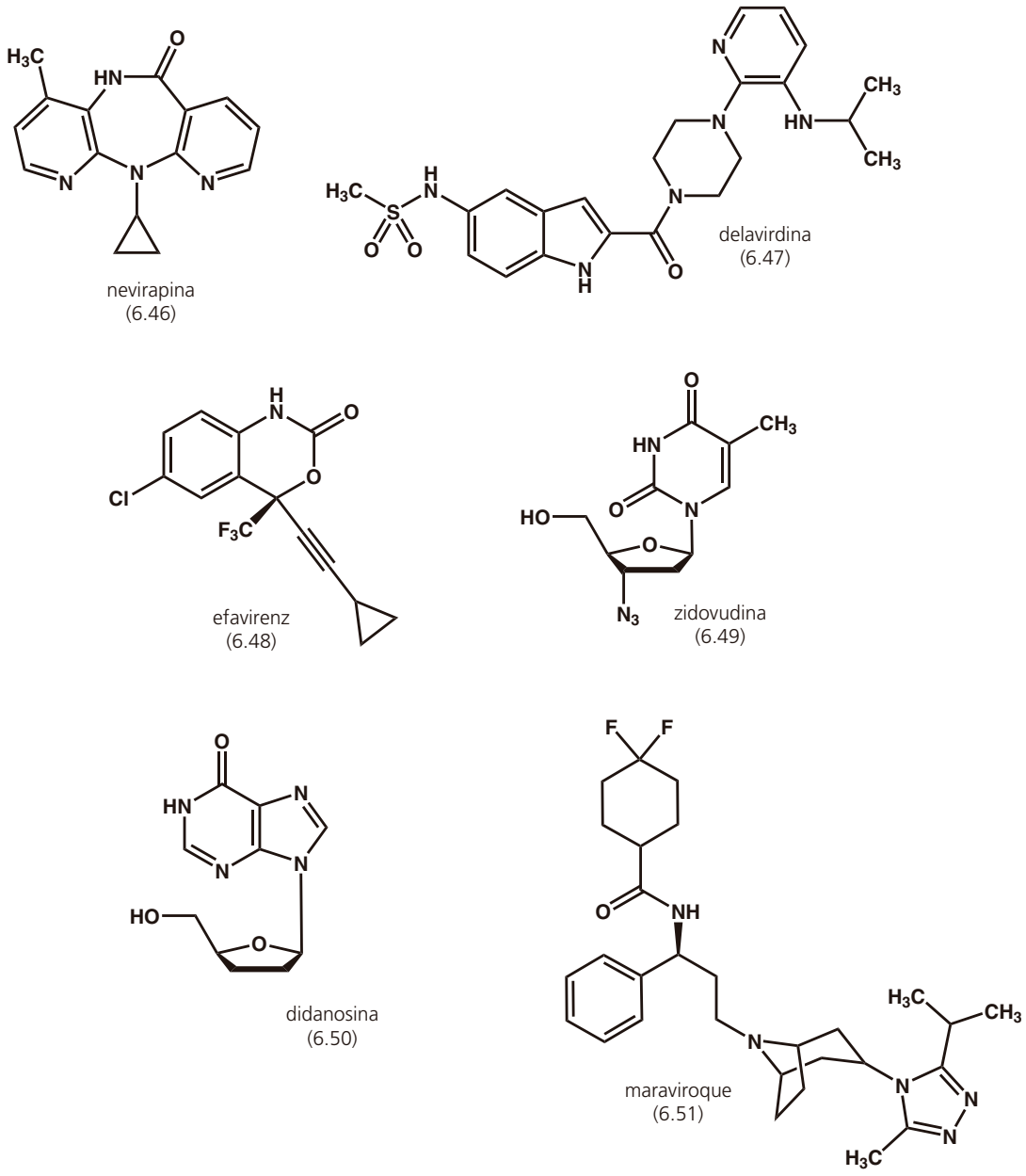


FIGURA 6.15 ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NUCLEOSÍDICOS (P. EX., 6.49 E 6.50), NÃO NUCLEOSÍDICOS (P. EX., 6.46 A 6.48) E ESTRUTURA DO MARAVIROQUE (6.51).

prazol (6.57) (Figura 6.17), atuando ao nível da bomba de prótons, e do clopidogrel (6.55), um pró-fármaco antagonista do receptor purinérgico P2Y, todos incluídos na lista dos cinco fármacos mais vendidos mundialmente, superando 60 milhões de prescrições ao ano em 2007 e representando importante parcela do faturamento bilionário do mercado farmacêutico mundial, a IF reviu sua posição e passou a desenvolver projetos específicos visando a identificação de novos inbibidores irreversíveis. Inúmeros exemplos surgiram, sendo os mais representativos aqueles da classe dos inibidores de quinases, particularmente com indicações para o tratamento do câncer, como o neratinibe (6.56) (Figura 6.16).

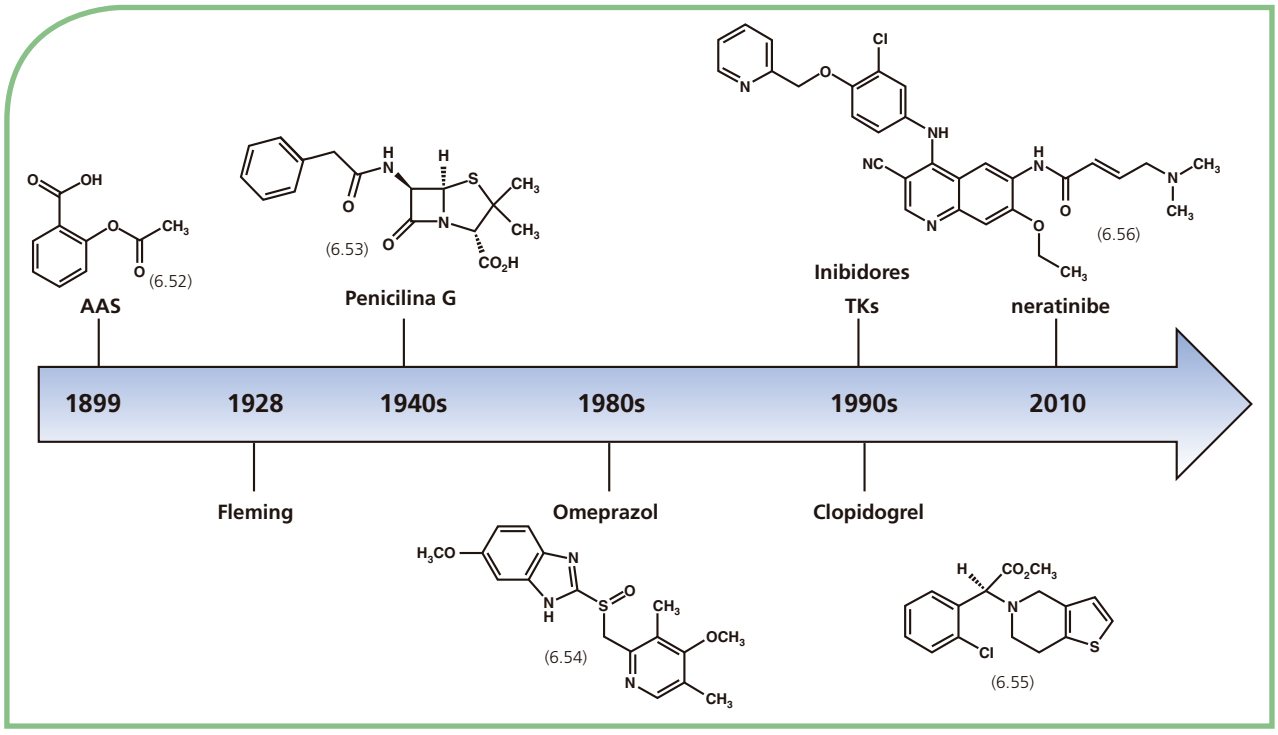


FIGURA **6.16** ▶ LINHA DO TEMPO DOS FÁRMACOS INBIDORES ENZIMÁTICOS IRREVERSÍVEIS DESDE O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (1899) AO NERATINIBE (2010).

INIBIÇÃO PSEUDORREVERSÍVEL DA PROSTAGLANDINA ENDOPERÓXIDO SINTASE 1 (PGHS-1/COX-1) PELO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

A inibição do complexo enzimático prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS), vulgarmente denominada cicloxigenase (COX), pelo ácido acetilsalícilico (AAS, 6.52)[18] envolve a formação de uma ligação covalente nova no sítio ativo da enzima, o que a caracteriza, *stricto sensu*, como uma *inibição irreversível*. Entretanto, pode ser classificada também como *pseudoirreversível**, isto é, envolve a formação de ligação covalente que sofre hidrólise tempo-dependente, regenerando o sítio ativo íntegro da PGHS.

A inibição da isoforma 1 desta enzima ocorre por uma reação de transacetilação da serina-530, com a participação de dois resíduos tirosina (Tyr-385 e Tyr-348) que funcionam como ativadores *push-pull* de uma reação de adição nucleofílica do resíduo Ser-530, ativado pelo grupamento carboxilato do fármaco, conforme ilustra a Figura 6.18, ao grupo acila do AAS (6.52). A COX-1 acilada neste resíduo sofre, posteriormente, hidrólise, tempo-dependente, regenerando o sítio catalítico enzimático. Cabe mencionar que a formação de ácido salicílico (6.58) no sítio ativo não interfere com outros eventuais resíduos biofóricos presentes, provavelmente, pela natureza do seu padrão *orto* de substituição do anel benzênico dissubstituído, onde o grupamento hidroxila pode assistir o carboxilato, estabilizando-o.

A acetilação do resíduo Ser-530 na isoforma-2 da COX[20] leva à formação da forma acilada da enzima que, em contraste com a isoforma-1, ainda é capaz de reconhecer seu substrato natural, o ácido araquidônico (6.59), levando agora à formação de nova espécie – distinta do endoperóxido de prostaglandina G2, produto bioformado na reação oxidativa da enzima não aci-

* Alguns autores consideram como inibição pseudo-irreversível aquela que não há evidência bioquímica da formação de ligação covalente irreversível mas dissociação do complexo fármaco-enzima é extremamente lento.[19]

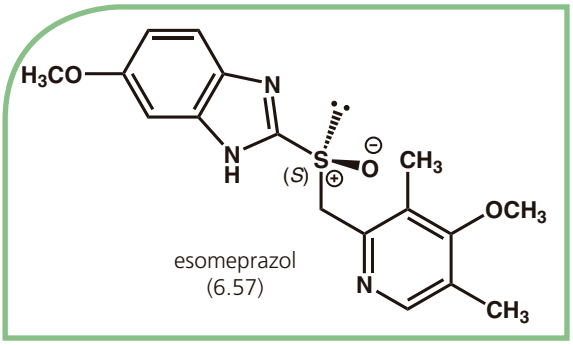


FIGURA **6.17** ▶ ESTRUTURA DO ESOMEPRAZOL (6.57) (ISÔMERO *S* DO OMEPRAZOL).

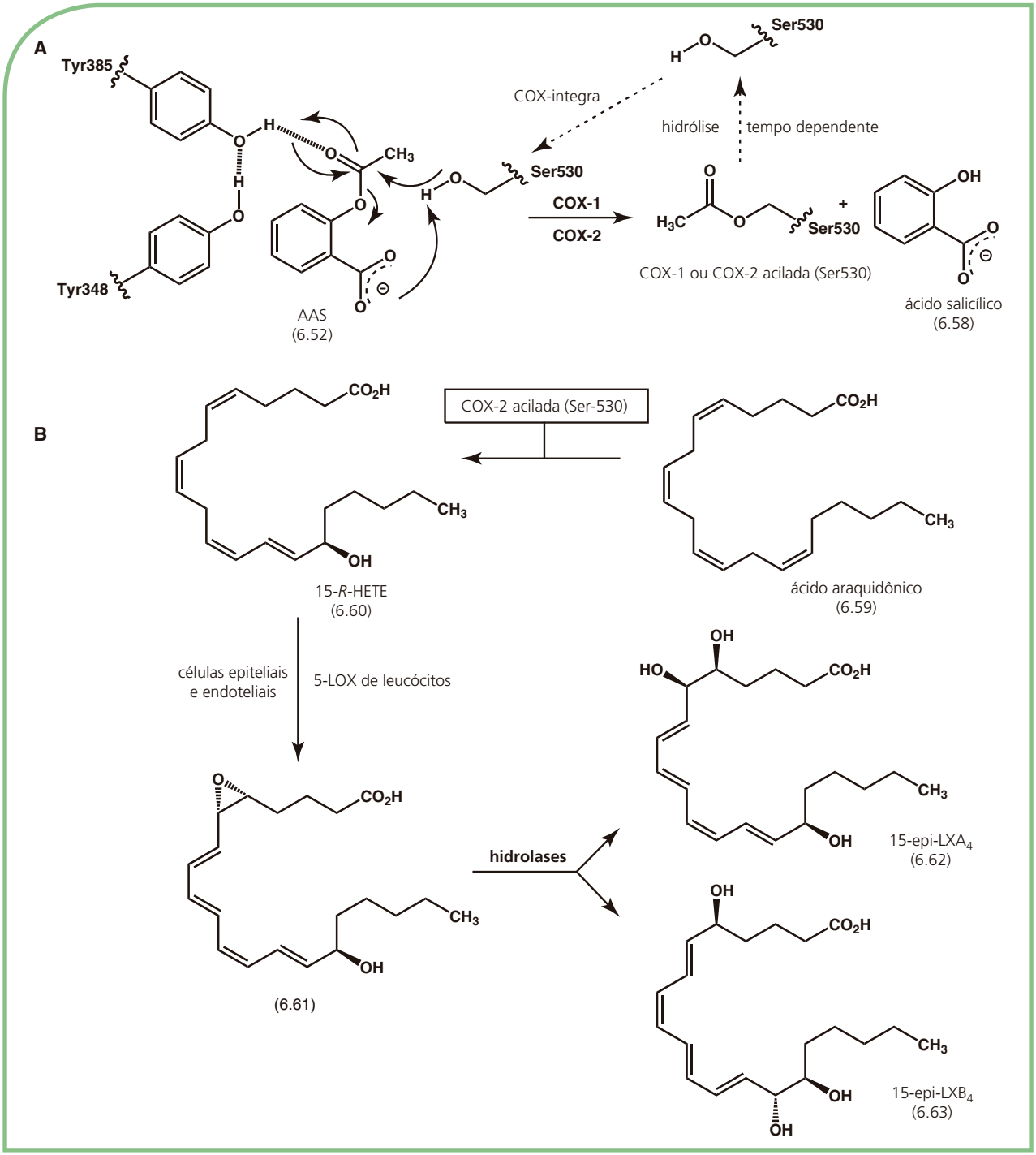


FIGURA 6.18 ▶ MECANISMO DE AÇÃO PROPOSTO PARA INIBIÇÃO PSEUDO-IRREVERSÍVEL DO AAS (A) E LIPOXINAS (6.62 E 6.63) GERADAS POR CATÁLISE DA COX-2 INIBIDA PELO AAS (B) .

lada – ilustrada na Figura 6.18 pelo ácido 15R-HETE (6.60). Esse ácido (6.60) é substrato para a 5-lipoxigenase (5-LOX) que, por sua vez, produz o hidroxiepóxido correspondente (p. ex., 6.61), que por ação de hidrolases específicas será convertido a 15-*epi*-lipoxina A_4 (15-*epi*-LXB4, 6.62) e 15-*epi*-lipoxina B_4 (15-epi-LXB_4, 6.63) (Figura 6.18). Estes icosanoides apresentam importantes propriedades inibitórias da migração de leucócitos polimorfonucleares (PMN) em células epiteliais e endoteliais, o que resulta na redução do

processo de fagocitose sendo, portanto, uma via de resolução da resposta inflamatória. Ademais, os trabalhos de Charles N. Serhan da Faculdade de Medicina da Universidade de Harvard, em Boston, EUA,[21] sobre o papel fisiológico das lipoxinas (LX's, 6.62 e 6.63), evidenciaram que a COX-2 acilada pelo AAS (6.52) produz também outros lipídeos que são substratos da LOX, conduzindo a ácidos poli-insaturados hidroxilados, denominados resolvinas (Rv's) que possuem receptores específicos identificados em 2005, que também modulam a migração e a infiltração de PMN. Esses conjuntos de resultados indicam que, a partir do AA (6.59), os autacoides bioformados na cascata do ácido araquidônico têm participação tanto na gênese e na amplificação da resposta inflamatória, como também na etapa de resolução desta resposta fisiológica, envolvida em diversas patologias como o câncer, a doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares e periodontais, além da artrite, psoríase, esclerose múltipla e outros quadros inflamatórios crônicos.[22-24]

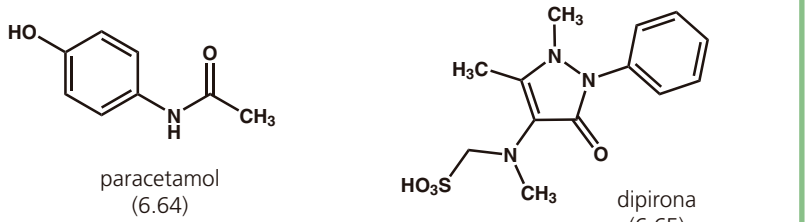
Finalmente, cabe mencionar que uma terceira isoforma de PGHS, denominada PGHS-3/COX-3,[25-27] é conhecida e relacionada aos efeitos dos fármacos classificados como analgésicos e antipiréticos como paracetamol (6.64) e dipirona (6.65) (Figura 6.19), podendo ter papel relevante na explicação do mecanismo de ação destes fármacos, antigos, mas até o momento sem elucidação definitiva de seu mecanismo de ação. A COX-3 parece ser uma isoforma constitutiva presente, sobretudo, no sistema nervoso central (SNC), capaz de reconhecer o AAS (6.52) e outros fármacos anti-inflamatórios considerados clássicos como diclofenaco e ibuprofeno, entretanto pouco ainda é conhecido sobre seu papel fisiológico.[28]

INIBIÇÃO SUICIDA DE β-LACTAMASE PELO ÁCIDO CLAVULÂNICO

A elucidação do mecanismo molecular de ação dos antibióticos β-lactâmicos, evidenciado pelo reconhecimento da natureza farmacofórica da subunidade β-lactâmica, esclareceu a nível molecular como os microrganismos penicilina-resistentes operam.[29] Por ação de uma protease serínica, denominada β-lactamase,[30,31] abundante em sua membrana mais externa, as cepas resistentes atacam nucleofilicamente a função amida cíclica, β-lactâmica, das penicilinas inativando-as.

A descoberta do ácido clavulânico (6.66, Clavamox®/Pfizer; Clavulin®/ SKB),[32] isolado de *Streptomyces clavulegerus*, em 1975, permitiu a identificação do primeiro antibiótico β-lactâmico possuindo um átomo de oxigênio em lugar do átomo de enxofre no sistema bicíclico das penicilinas. Esta substância ganhou emprego terapêutico como *inibidor-suicida* de β-lactamases, coadministrado com o antibiótico de escolha, viabilizando sua ação terapêutica inclusive sobre cepas penicilina-resistentes.

O mecanismo molecular de ação do ácido clavulânico (6.66, Figura 6.20) foi elucidado e compreende o ataque nucleofílico da Ser-70 da β-lactamase, sobre a carbonila β-lactâmica, levando à bioformação de um aduto inicial do tipo acila (p. ex., 6.67 e 6.68), que, devido à presença de um fragmento aza-cetal, sofre um rearranjo molecular produzindo uma espécie reativa imínica (6.69), que sofre um segundo ataque nucleofílico de outro nucleófilo presente na enzima formando um aduto bimolecular (p. ex., 6.70) que inativa a β-lactamase de forma irreversível (Figura 6.20).[33]



paracetamol (6.64)

dipirona (6.65)

FIGURA **6.19** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS E ANTIPIRÉTICOS COM AÇÃO PROVÁVEL SOBRE A COX-3.

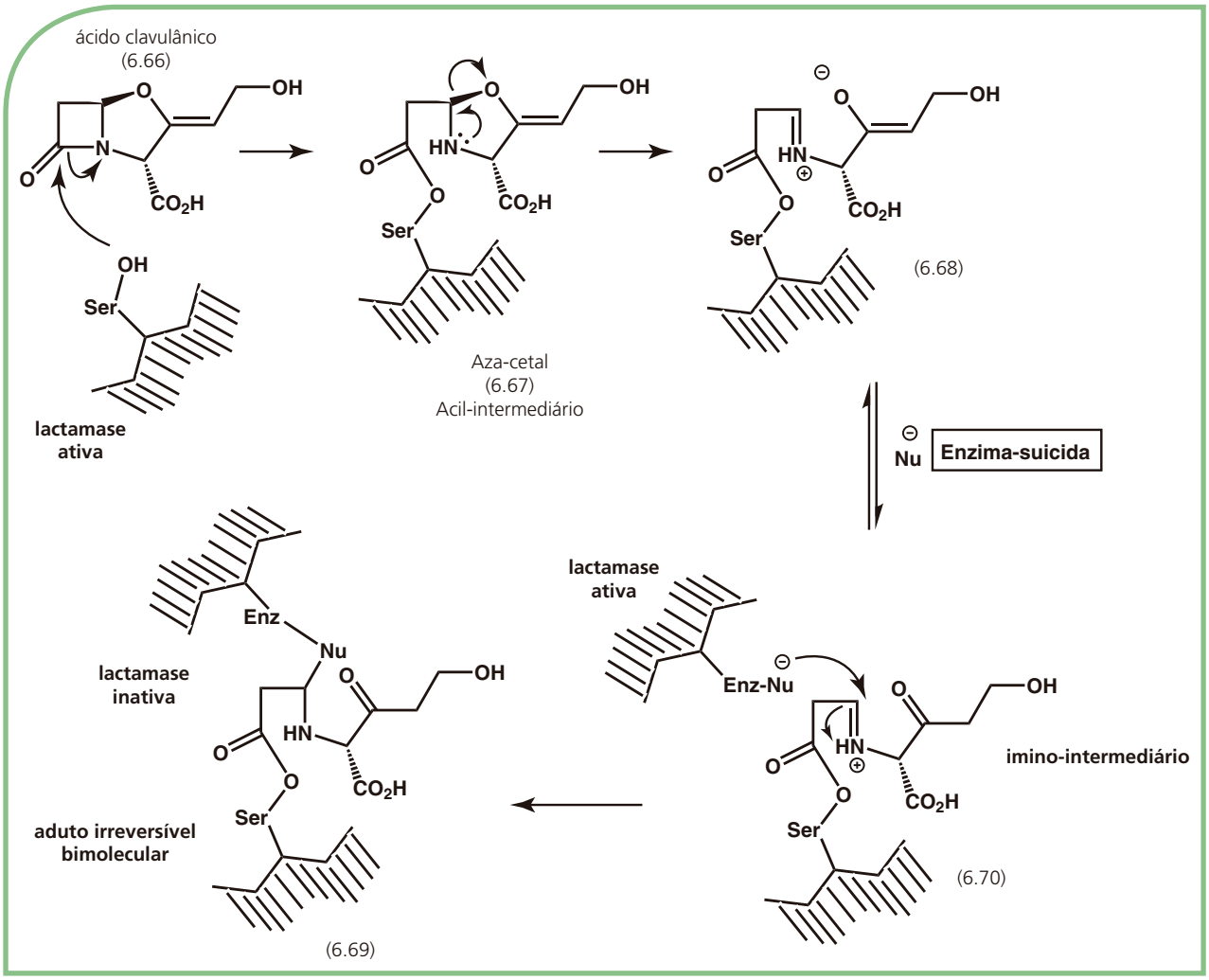


FIGURA **6.20** ▶ MECANISMO MOLECULAR DA INIBIÇÃO SUICIDA DE β-LACTAMASES PELO ÁCIDO CLAVULÂNICO (6.66).

A elucidação deste mecanismo molecular de ação permitiu a obtenção de novos inibidores-suicidas sintéticos de β-lactamase (Figura 6.21), representados pelos ácidos 6β--bromopenicilânico (6.71), tazobactama (6.72, Tazocillina®, Lederle)[34] e sulbactama (6.73, Betamase®, Pfizer),[35] empregados em associação aos antibióticos β-lactâmicos (p. ex., amoxicilina e ácido clavulânico; Clavulin®), em infecções penicilina-resistentes.

A Figura 6.22 ilustra o mecanismo molecular de ação dos ácidos 6-halopenicilânicos (p. ex., 6.71), estruturalmente relacionados às penicilinas, possuindo o anel tioazetínico na inibição suicida de β-lactamases. Nestes derivados, a presença do enxofre na molécula favorece o ataque intramolecular na espécie intermediária iminoacila (6.74) deslocando o átomo de bromo e levando ao complexo covalente cíclico formado com a enzima (p. ex., 6.75), também a partir da Ser-70 (Figura 6.22).

INIBIÇÃO DA H^+-K^+-ATPASE GÁSTRICA PELO OMEPRAZOL

O omeprazol (6.54, Losec),[36] derivado piridilbenzoimidazólico com importantes propriedades antiúlceras, foi o primeiro inibidor seletivo da H^+-K^+-ATPase gástrica. Esse fármaco foi introduzido para o tratamento de processos ulcerativos gástricos desde 1989 e sofre bioativação pH-dependente para se transformar na sulfenamida cíclica (6.76) (Figura

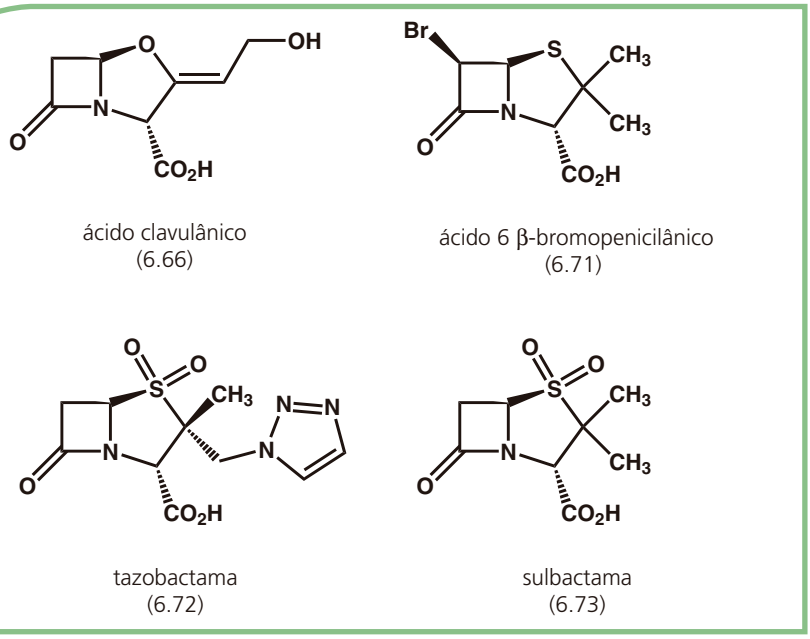


FIGURA **6.21** ▶ EXEMPLOS DE INIBIDORES DE β-LACTAMASES.

6.23), que é a espécie reativa frente a H^+-K^+-ATPase gástrica, responsável pela formação do complexo covalente irreversível com a enzima (p. ex., 6.77), envolvendo uma ligação dissulfeto (Figura 6.23).[37]

O omeprazol (6.54, Prilosec®, AstraZeneca) é um autêntico pró-fármaco,[38] precisando sofrer um processo de bioativação para promover a resposta terapêutica desejada. Esse agente antiúlcera representou, à época de seu lançamento, uma genuína inovação terapêutica. Outros análogos do omeprazol (6.54), com distintos substiuintes nos anéis piridínico e benzoimidazólico, foram desenvolvidos (Figura 6.24), a saber: pantoprazol (6.79, Altana Pharma), lansoprazol (6.80, Takeda), rabeprazol (6.81, Pariet®, Eisai), e o mais importante do mercado em termos de vendas, o esomeprazol (6.57, Nexium®, AstraZeneca),[39] que é o enântiomero ativo *S*-(-) do omeprazol (6.54), único empregado na forma enantiomérica pura ao nível do sulfóxido, importante ponto farmacofórico desta classe de fármacos. Este "prazol" situa-se entre os cinco fármacos mais vendidos mundialmente, com faturamento de cerca de US$ 7,5 bilhões em 2012.

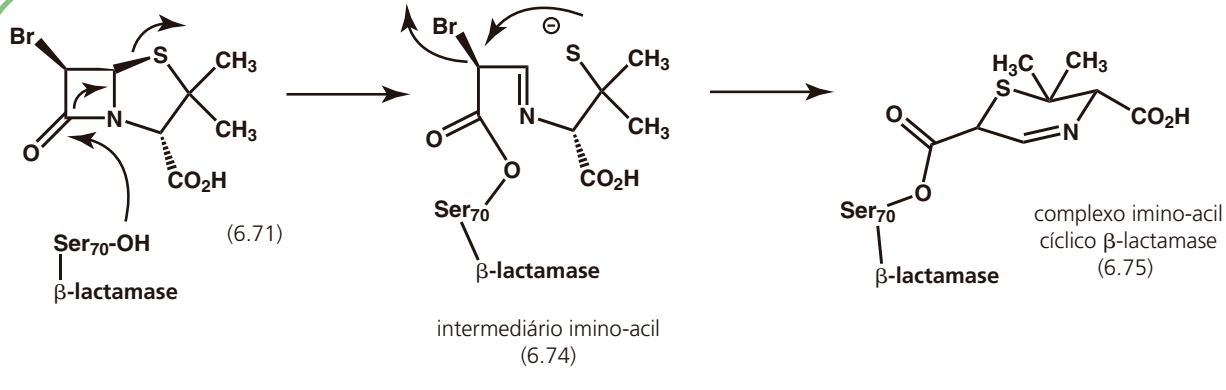


FIGURA **6.22** ▶ MECANISMO MOLECULAR DA INIBIÇÃO SUICIDA DE β-LACTAMASE PELO ÁCIDO 6-BROMOPENICILÂNICO (6.71).

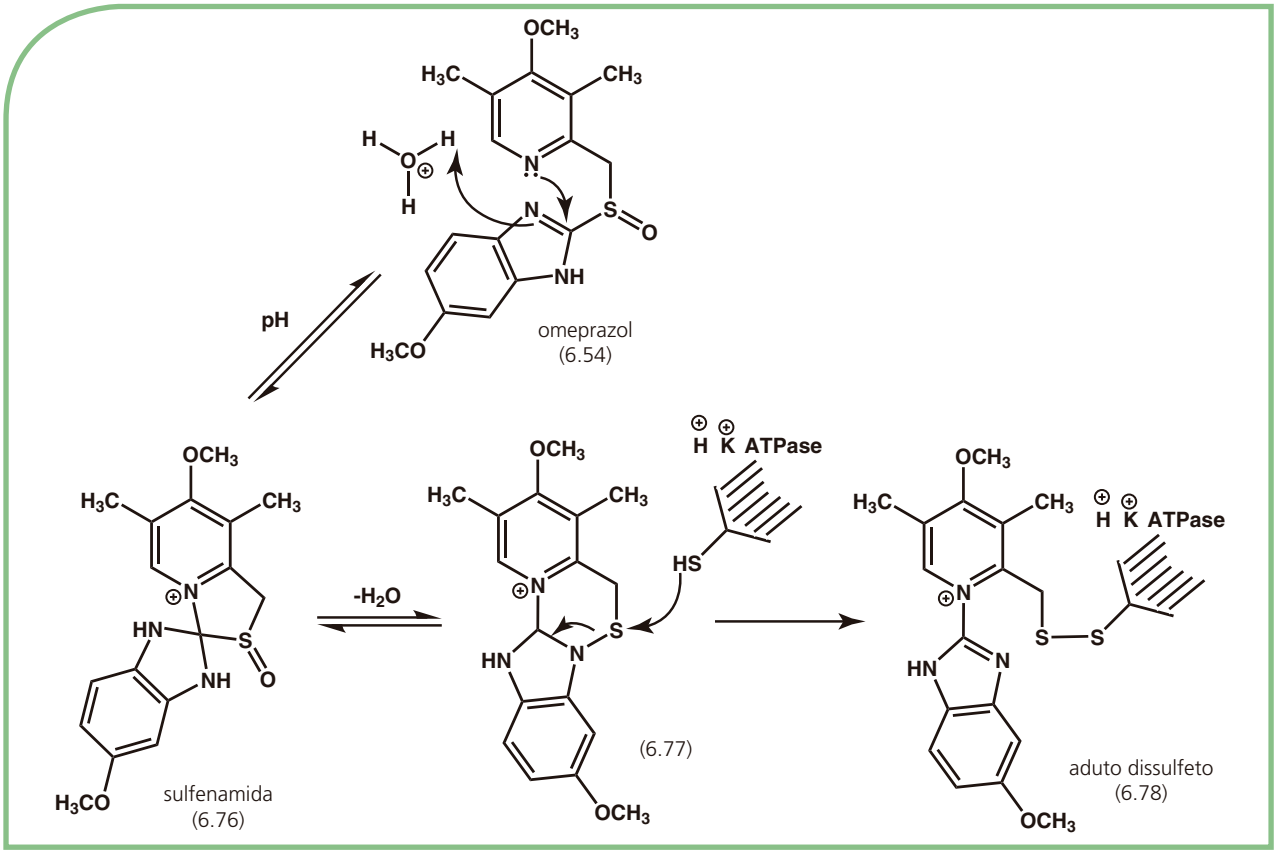


FIGURA 6.23 ▶ MECANISMO MOLECULAR DE BIOATIVAÇÃO DO OMEPRAZOL (6.54) SOBRE A H^+-K^+-ATPASE GÁSTRICA.
Fonte: Adaptada de Lindberg e colaboradores.[37]

A obtenção do esomeprazol (6.57) em escala é atualmente realizada por oxidação assimétrica Ti-catalisada, método originalmente desenvolvido por K. Barry Sharpless, Prêmio Nobel de Química em 2001, para oxidação de alcoóis alílicos, do sulfeto precursor do omeprazol (i. e., 6.82) conforme ilustra a Figura 6.25.[40]

INIBIÇÃO IRREVERSÍVEL POR MEIO DE LIGAÇÃO DISSULFETO: CLOPIDOGREL

Os fármacos indicados para as doenças cardiovasculares estão entre os mais prescritos atualmente. Entre estes, encontram-se os fármacos antitrombóticos, onde estão os derivados tienopiridínicos representados pela ticlopidina (6.83), clopidogrel (Plavix®; 6.55) e prasugrel (6.84).

O clopidogrel (Plavix®, 6.55) é um pró-fármaco que atua prevenindo o efeito do ADP no processo de agregação plaquetária, por inibir irreversivelmente os receptores purinérgicos $P2Y_{12}$. É metabolizado pelo CYP3A4 para produzir o intermediário tiolactona (6.85), que, por hidrólise, produz o metabólito ativo do clopidogrel (6.86), que reage com resíduos Cys-17 ou Cys-270 do alvo purinérgico para formar um aduto irreversível por meio de uma ponte dissulfeto (6.87) (Figura 6.26). Esse agente antitrombótico está entre os cinco fármacos mais vendidos mundialmente, tendo alcançado, em 2012, ano em que sua patente venceu no mercado norte-americano, vendas no total de US$ 8,5 bilhões. Um segundo representante da classe das tienopiridinas surgiu em 2009, prasugrel (6.84), fármaco *me-too* que atua da mesma forma que o protótipo clopidogrel apresentando menor variação de respostas em pacientes, com maior potencial em provocar sangramentos.

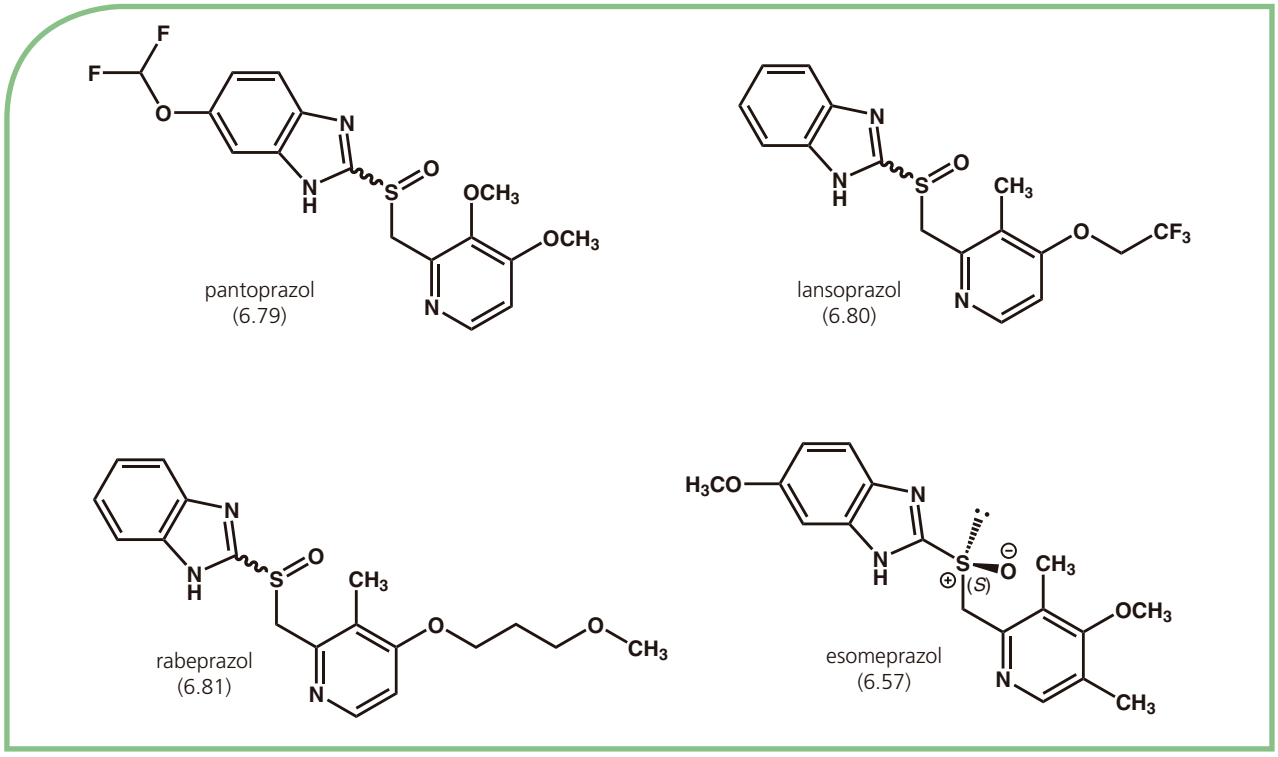


FIGURA **6.24** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS ANTIÚLCERAS, ANÁLOGOS AO OMEPRAZOL (6.54).

Em 2010, foi lançado pela empresa farmacêutica Astra-Zeneca o ticagrelor (6.89), um análogo estrutural da adenosina (6.90), que é inibidor de receptores $P2Y_{12}$, mas que não precisa ser bioativado metabolicamente, atuando em sítio alostérico distinto daquele dos derivados tienopiridínicos.

INIBIDORES DE TIROSINA QUINASES ANTICÂNCER

A principal estratégia adotada por diversos pesquisadores no desenvolvimento de fármacos inibidores irreversíveis reside na introdução de fragmentos reativos, geralmente, em sua ampla maioria, de natureza eletrofílica. A análise da estrutura do neratinibe (6.56; Figura 6.27) evidencia a presença de um fragmento eletrofílico acrilamida substituindo o

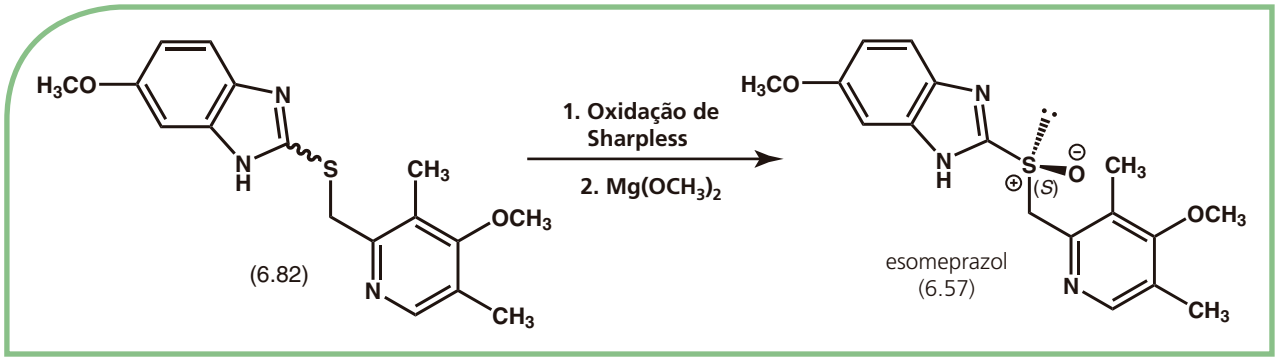
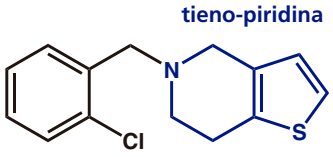
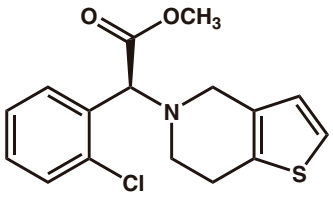


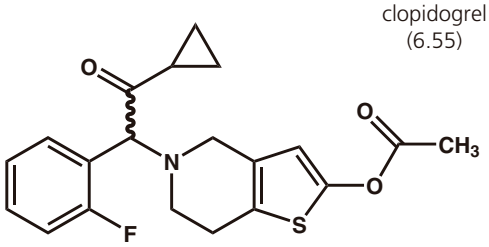
FIGURA **6.25** ▶ OBTENÇÃO DO ESOMEPRAZOL (6.57) A PARTIR DA OXIDAÇÃO ASSIMÉTRICA DO SULFETO-PRÓ-QUIRAL (6.82).



ticlopidina
(6.83)



clopidogrel
(6.55)



prasugrel
(6.84)

C-6 do núcleo quinolínico de 6.56. Esse fármaco foi cuidadosamente planejado de forma a ter este ponto estrutural reativo em região próxima ao resíduo nucleofílico Cys-773 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou Cys-805 do receptor Her-2, sendo eficiente inibidor com Ki da ordem de 92 nM e 59 nM, respectivamente. O aduto formado está ilustrado na Figura 6.27, que tem ainda a estrutura do afatinibe (6.91), inibidor ainda mais potente destas proteína-quinases com indicação para o tratamento de tumores de mama.

Outros fragmentos aceptores de Michael estão presentes em outros fármacos anticâncer desenvolvidos pela mesma estratégia, conforme ilustrado na Figura 6.28, que mostra o composto PCI-32760 (6.92) apresentando em sua estrutura uma subunidade aceptora de Michael, etiniltieno, capaz de propiciar a formação de um aduto por ataque nucleofílico do resíduo Cys-481 da tirosina quinase de Bruton (BTK). Esse composto foi o precursor do ibrutinibe (6.93)[41], que possui uma função cetona α,β-insaturada capaz de inibir a BTK com Ki de 0,72 nM (Figura 6.28).

A Figura 6.29 ilustra alguns fragmentos moleculares eletrofílicos presentes em fármacos ou protótipos, ativos como inibidores covalentes com indicações para o tratamento de câncer ou de doença inflamatória crônica como artrite reumatoide (AR). Identificamos na literatura subunidades α-halocetonas, representadas por fragmentos α-bromobenzofenonas ou α-bromocetonas ativadas por grupos retiradores de elétrons, capazes de formarem adutos

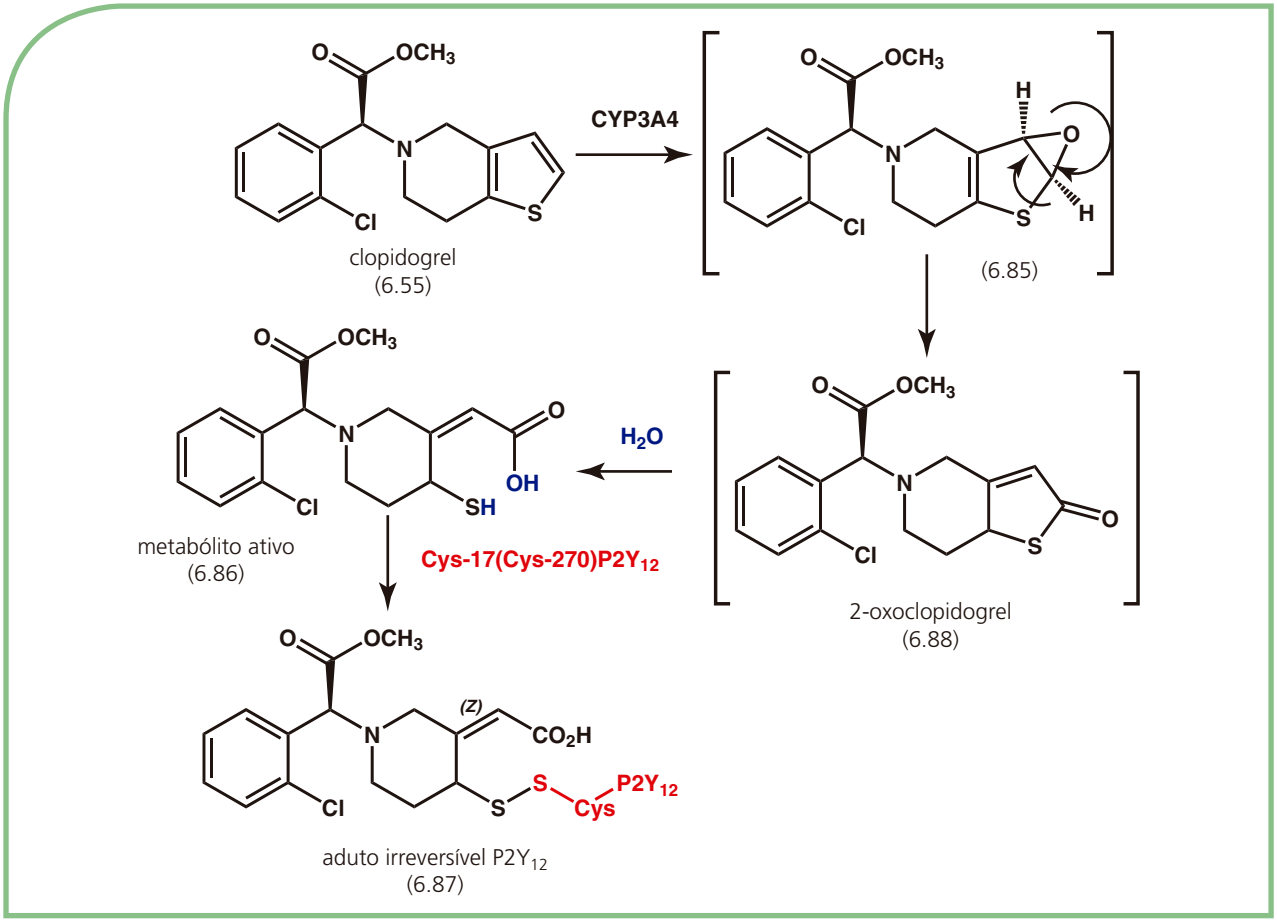
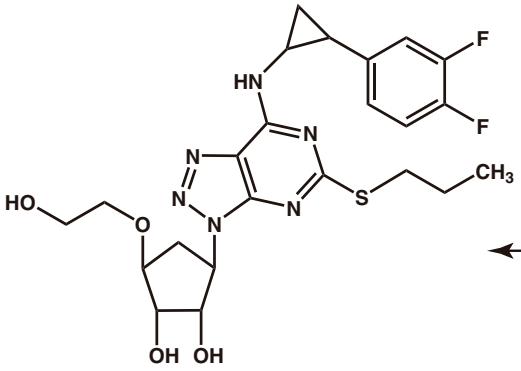
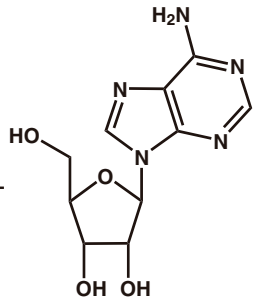


FIGURA **6.26** ► MECANISMO MOLECULAR DE AÇÃO DO ANTITROMBÓTICO CLOPIDOGREL (6.55).

por meio de reações de substituição nucleofílica por resíduos cisteína ou serina do alvo terapêutico. Fragmentos *O*-acil-hidroxamato ativados (Figura 6.29, W = *para*-OCH_3), que formam adutos explorando a natureza de bom grupo abandonador da subunidade carboxilato formada por ataque nucleofílico sobre o átomo de nitrogênio da função carbamato. Subunidades ureídicas, ativadas ou incluídas em sistema tetrazólico além de carbamatos simples, são capazes de propiciar a formação de adutos covalentes com resíduos nucleofílicos de proteases ou biorreceptores proteicos.



ticagrelor (6.89)



adenosina (6.90)

A Figura 6.29 ilustra ainda os compostos 6.95 e 6.96 indicando o valor de ki de 10 nM para a inibição metilesterase-1 fosfatase (PME-1), uma serina-hidrolase envolvida na regulação da metilesterificação da proteína fosfatase 2A (PP2A) participando da etiologia de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e alguns tipos de câncer. A subunidade eletrofílica nesta substância está representada pelo anel β-lactâmico ativado pela presença do carboxilato de metila (-CO_2CH_3). Os mesmos pesquisadores do Scripps Research Institute em La Jolla, California, EUA, não identificaram nenhum aduto formado pela mesma proteína com o derivado 6.96, apresentando como sistema eletrofílico a subunidade sulfonil-acrilonitrila, provavelmente pela proteção estérica promovida pelo *N*-substituinte, volumoso.

O composto carfilzomibe (Kyprolis®; 6.97; Figura 6.30) é um composto tetrapeptídico com uma função eletrofílica epoxicetona terminal, apresentando potente efeito inibidor irreversível de proteossoma 20S humano com índice de seletividade superior a 300 vezes. A inibição do proteossoma 20S tem grande importância terapêutica, pois é um alvo terapêutico validado para o tratamento de diversos tipos de câncer como mie-

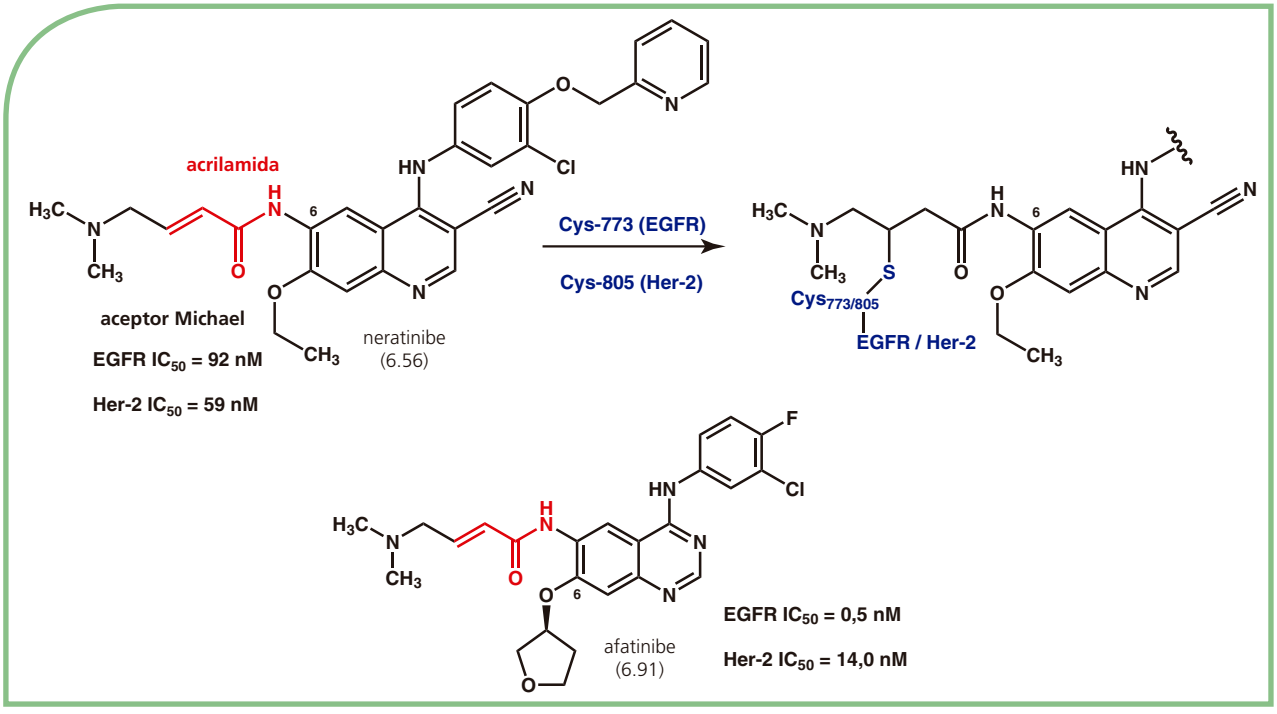


FIGURA **6.27** ▶ MECANISMO MOLECULAR DE INIBIÇÃO IRREVERSÍVEL DE TK PELO NERATINIBE (6.56) E A ESTRUTURA DO AFATINIBE (6.91).

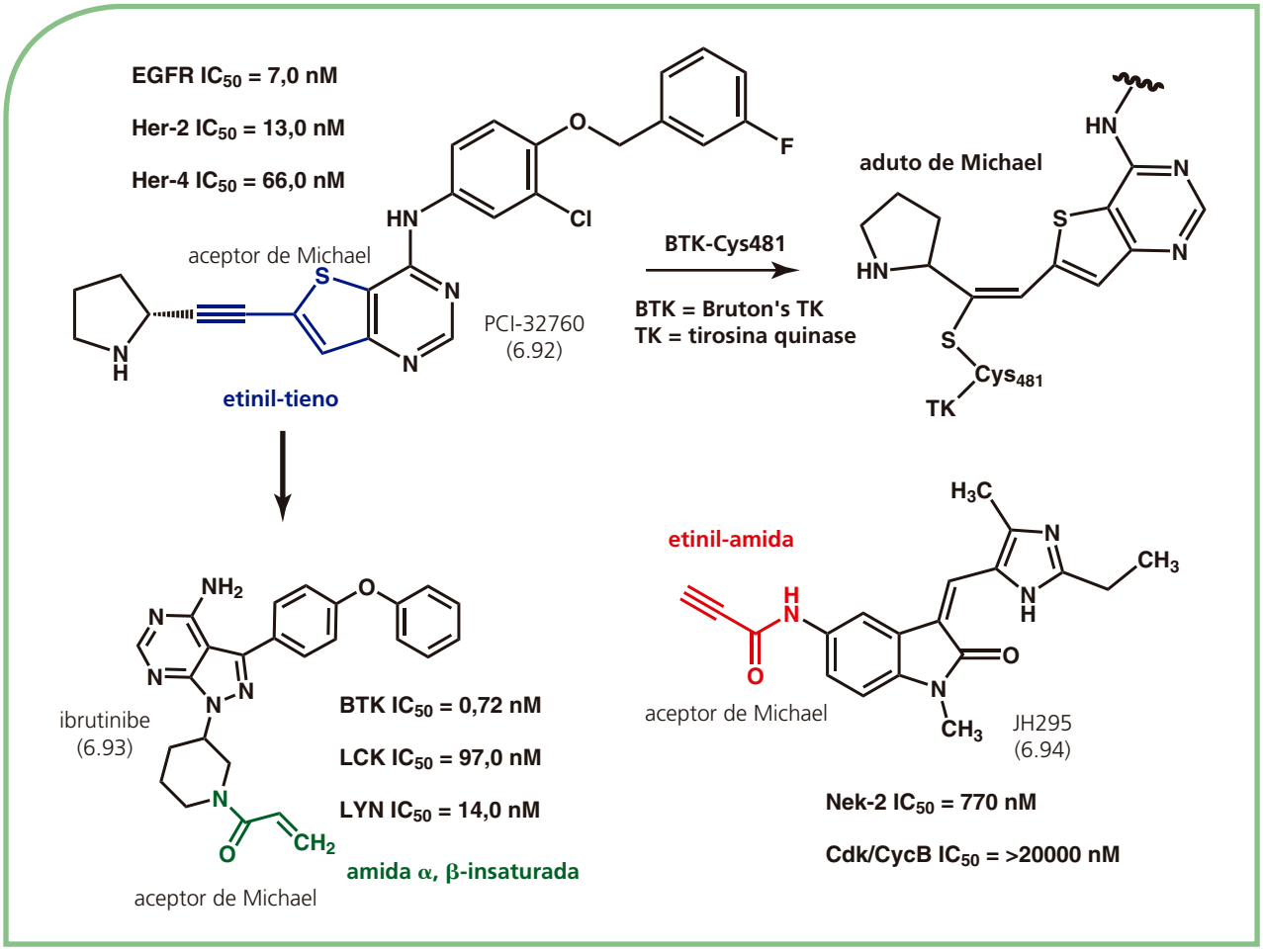


FIGURA **6.28** ▶ GÊNESE DO IBRUTINIBE (6.93) E A ESTRUTURA DO COMPOSTO JH295.

loma e leucemia e para o linfoma de Hodgkin. Esse fármaco foi lançado, em 2011, nos EUA, pela empresa Onyx Pharmaceuticals Inc., para o tratamento do mieloma múltiplo. Teve como protótipo uma substância natural denominada epoxomicina (6.98)[42], isolada de *Actinomycete #Q996-17* na Universidade de Yale, em 1992. Inibe o proteossoma 20S por meio da formação de um aduto pelo ataque nucleofílico de um resíduo serina do sítio ativo (Figura 6.31).

Esses exemplos ilustram o ressurgimento do interesse de pesquisadores acadêmicos e industriais nos inibidores irreversíveis como fármacos atraentes, e inúmeros relatos têm destacado a importância de modular a seletividade pelo alvo proposto, assim como a potência, o que permite antecipar a existência de poucos efeitos adversos graves.

A Figura 6.32 ilustra o mecanismo geral da inibição irreversível seletiva, que será tão mais efetiva quando $K_{-2} = 0$, assegurando a formação do aduto covalente responsável pela completa inibição do alvo terapêutico em questão e diferindo da inibição reversível que tem $K_2 = 0$. A constante K_1 define a afinidade do inibidor pelo alvo, enquanto K_2 determina a velocidade da formação do aduto e traduzirá, ainda que de forma indireta, o acerto do desenho molecular do inibidor. Geralmente, fármacos inibidores irreversíveis são ativos em alvos resistentes por mutação, visto que o reconhecimento molecular *per-se* não é afetado, senão apenas a velocidade de formação do aduto. O conhecimento do mecanismo envolvido no aparecimento da resistência a determinado fármaco é necessário para o desenho de inibidores irreversíveis eficazes, especialmente no tratamento do câncer.

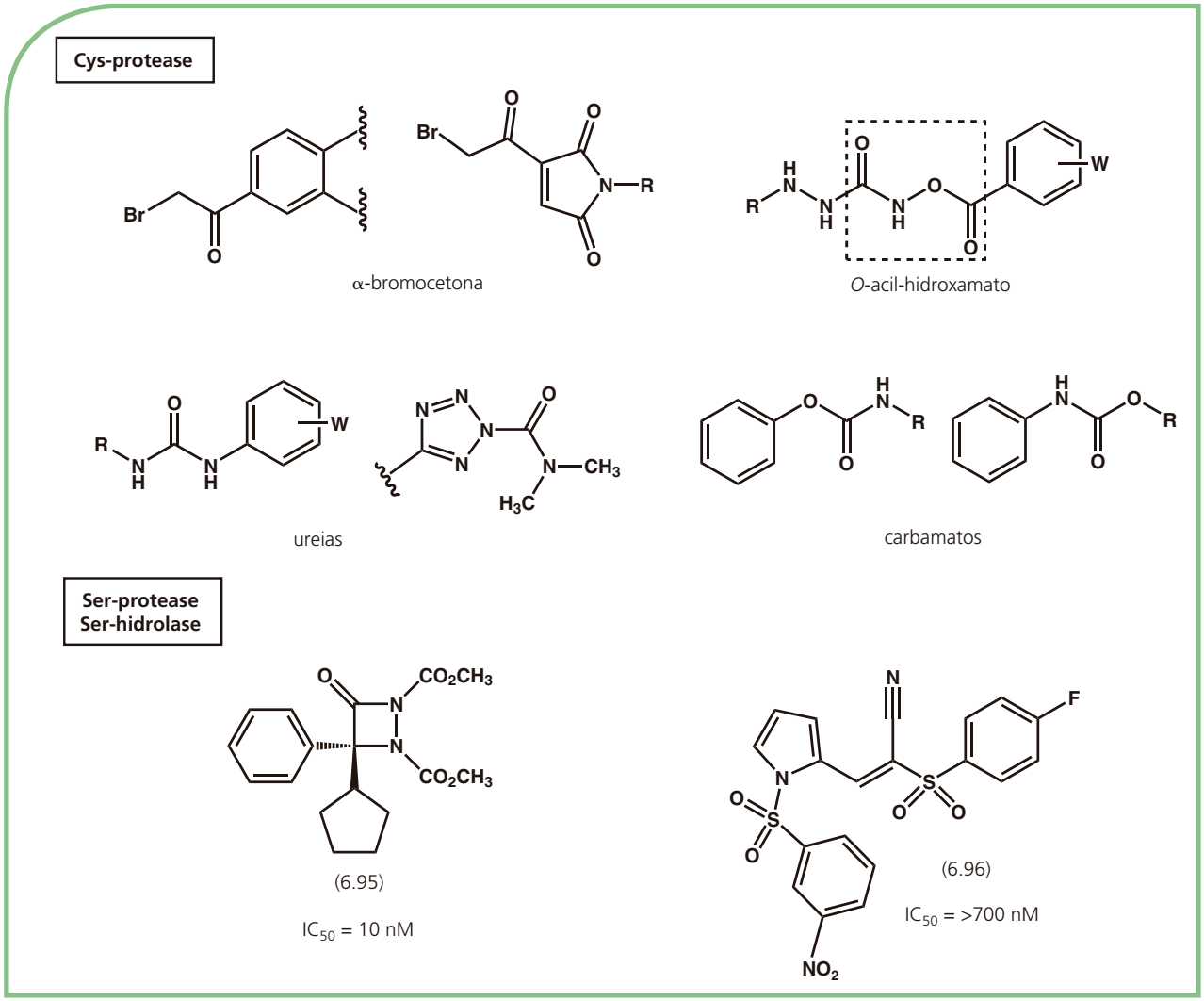


FIGURA **6.29** ▶ FRAGMENTOS MOLECULARES ELETROFÍLICOS PRESENTES EM FÁRMACOS OU PROTÓTIPOS, ATIVOS COMO INIBIDORES COVALENTES.

ANÁLOGOS DE ESTADO DE TRANSIÇÃO

O conhecimento do mecanismo molecular de uma reação enzimática, envolvida em um processo fisiopatológico qualquer, permitiu o desenvolvimento do conceito de *inibidores análogos do estado de transição*. Esse conceito trata do desenho estrutural de compostos similares ao provável estado de transição da reação enzimática que se deseje inibir, eleita como alvo terapêutico por participar ou contribuir para um determinado quadro patológico.

Essa estratégia é particularmente útil quando a reação enzimática é bimolecular, envolvendo dois substratos ou "reagentes". Por exemplo, a biossíntese *de novo* de nucleosídeos pirimidínicos nas células cancerosas envolve, em uma etapa inicial, a formação de *N*-carbamoil-aspartato (6.99) a partir do ácido (*l*)-aspártico (6.100) e do fosfato de carbamoila (6.101) (Figura 6.33) por ação da enzima aspartato transcarbamilase (*l*-ACT), que opera esta biocatálise por um mecanismo do tipo S_N2, em que o grupamento amino do ácido (*l*)-aspártico (6.100) é o nucleófilo e o fosfato de 6.101 é o grupo abandonador.[43,44]

Em analogia ao clássico mecanismo S_N2, o provável estado de transição desta reação enzimática bimolecular (p. ex., 6.102) está ilustrado na Figura 6.33.

A aplicação desse conceito permitiu o desenho do derivado anticâncer *N*-fosfono-acetil-*L*-aspartato (6.103, PALA) (Figura 6.34), em que um grupamento metilênico(a')

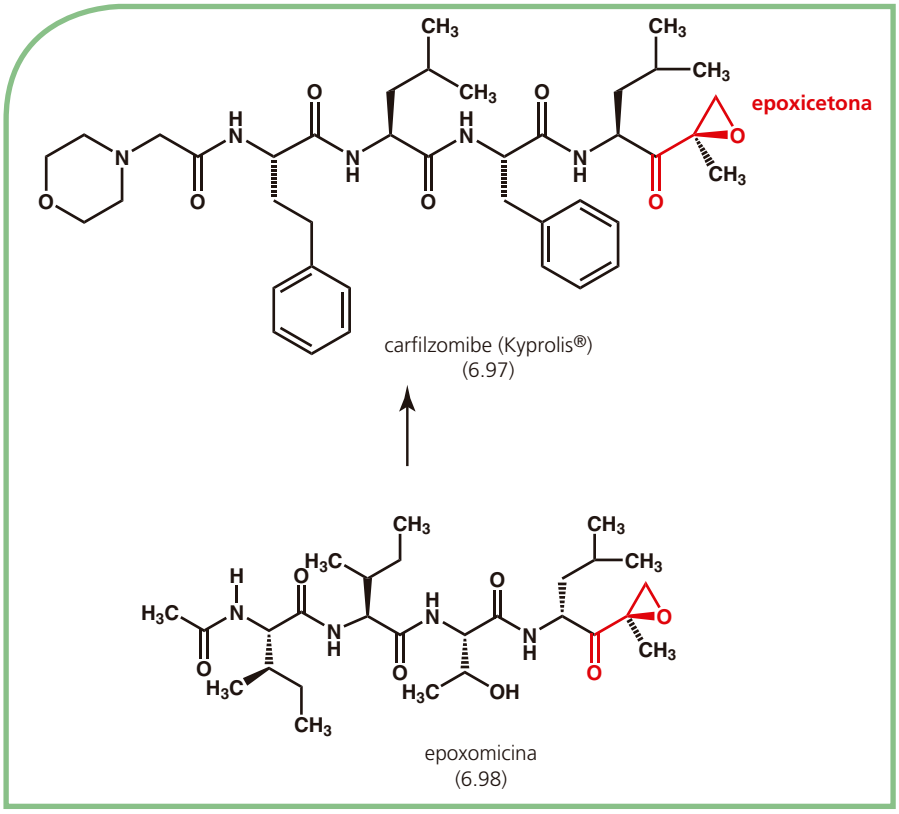


FIGURA **6.30** ▶ ESTRUTURA DO CARFILZOMIBE (6.97) E O SÍTIO MOLECULAR ACEPTOR DE MICHAEL EPÓXI-CETONA.

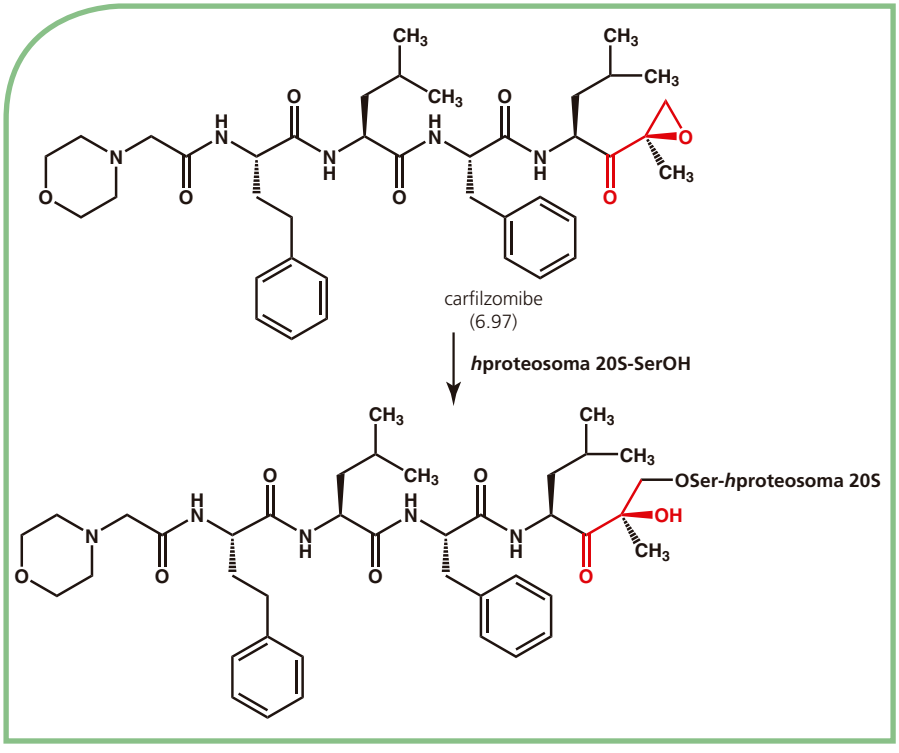


FIGURA **6.31** ▶ FORMAÇÃO DO ADUTO COVALENTE PELO CARFILZOMIBE (6.97).

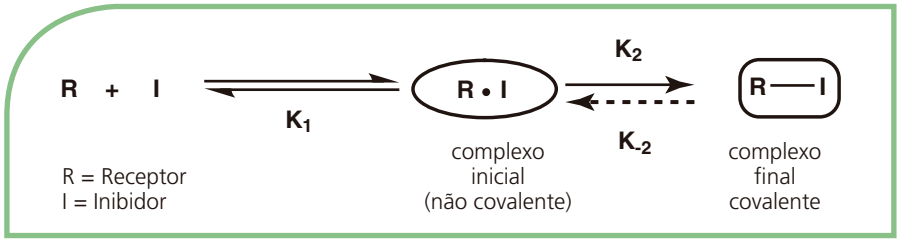


FIGURA **6.32** ▶ MECANISMO GERAL PARA A INIBIÇÃO IRREVERSÍVEL SELETIVA.

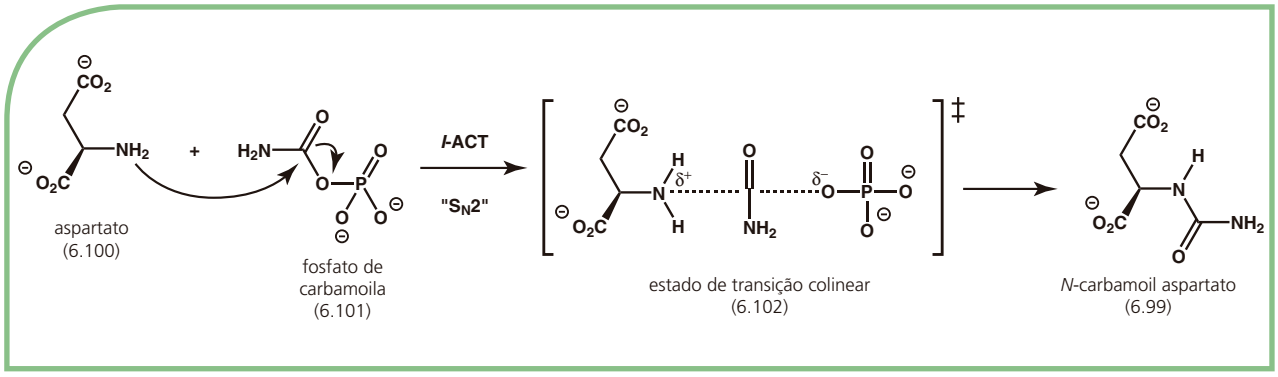


FIGURA **6.33** ▶ ESTADO DE TRANSIÇÃO PROPOSTO PARA A FORMAÇÃO DE *N*-CARBAMOIL-ASPARTATO (6.99) A PARTIR DO ÁCIDO (*L*)-ASPÁRTICO (6.100) E DO FOSFATO DE CARBAMOILA (6.101) POR AÇÃO DA ENZIMA ASPARTATO TRANSCARBAMILASE (*L*-ACT).

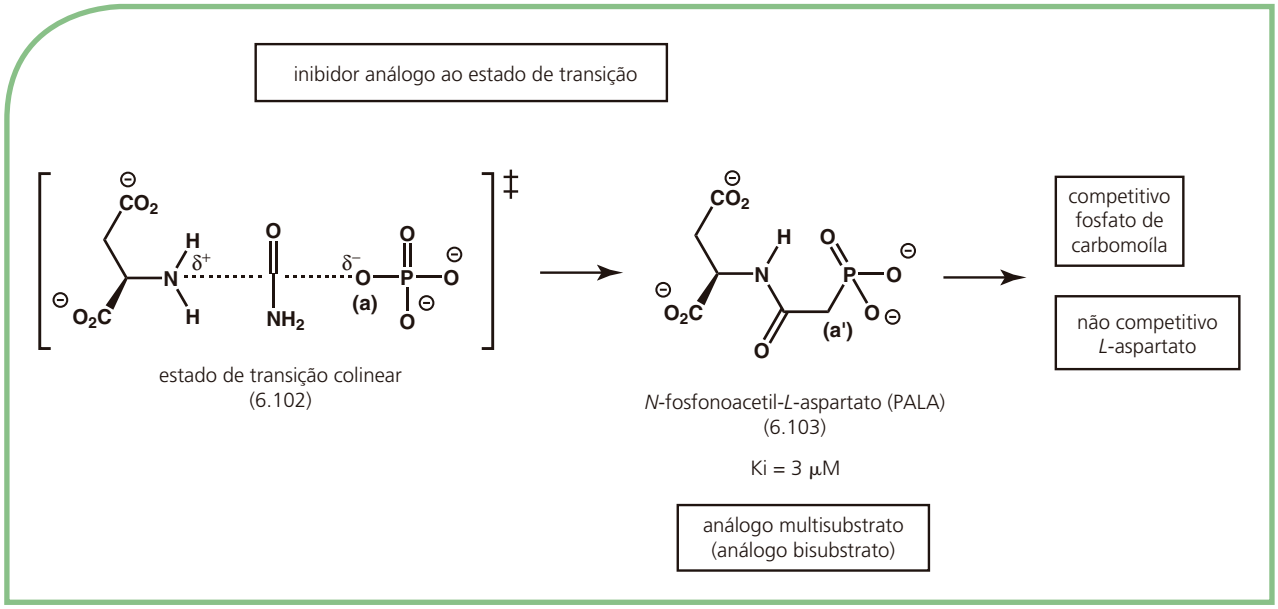


FIGURA **6.34** ▶ DESENHO ESTRUTURAL DO PALA (6.103) A PARTIR DO ESTADO DE TRANSIÇÃO (6.102) DA FORMAÇÃO DE *N*-CARBAMOIL-ASPARTATO (6.99) A PARTIR DO ÁCIDO (*L*)-ASPÁRTICO (6.100) E DO FOSFATO DE CARBAMOILA (6.101) POR AÇÃO DA ENZIMA ASPARTATO TRANSCARBAMILASE (*L*-ACT).

foi incluído em substituição isostérica ao átomo de oxigênio (**a**) do estado de transição colinear hipotético (6.102, Figura 6.34), considerado de maior afinidade do que os substratos iniciais pela *l*-ACT. Esse composto experimental (6.103) apresentou uma constante de afinidade (*Ki*) de 3 μM pela enzima, tendo permitido a inibição de tumores em cobaias. Por outro lado, a estrutura do PALA (6.103) evidencia um padrão de similaridade molecular comum aos dois substratos enzimáticos (i.e., 6.100 e 6.101, Figura 6.33), sendo classificado também como um *análogo multissubstrato*, no caso bissubstrato. Vale mencionar que o PALA (6.103) mostrou-se um melhor antagonista competitivo do fosfato de carbamoila (6.101) do que do ácido *L*-aspártico (6.100), antecipando menores efeitos adversos eventuais.

ASPECTOS MOLECULARES DA TOXICIDADE

A Figura 6.35 ilustra a formação da espécie reativa iminoquinona (6.104) responsável pela toxicidade hepática do paracetamol (6.64). Por ação de uma desidrogenase, a espécie 6.104 se forma e reage com nucleófilos como glutationa (GSH) formando adutos estáveis. A redução dos níveis de GSH no fígado provoca efeitos tóxicos importantes. Espécie estruturalmente similar se forma a partir do metabólito hidroxilado do diclofenaco (6.106) (Figura 6.36). Entretanto, em função da substituição pelo anel *orto*-diclorofenila que provoca impedimento estérico, prevenindo o ataque por bionucleófilos, o diclofenaco (6.107) não apresenta o mesmo padrão de toxicidade que o paracetamol (6.64).

A rosiglitazona (6.110; Avandia®) é um fármaco da GlaxoSmith Klyne (GSK) empregado no controle da diabetes da classe dos derivados tiazolidinediônicos (TZD) que atua ao nível dos receptores PPAR. Após ser amplamente empregada, passou a ser utilizada com restrições devido à toxicidade cardíaca que provocou vários acidentes fatais levando a GSK a assumir indenizações no total de US$ 3 bilhões pelos acidentes provocados com o uso do Avandia® entre 2001 a 2007. Esse fármaco pode provocar, ainda, quadros de moderados a severos de hepatite aguda em duas a quatro semanas de uso, devido à formação de espécie reativa possuindo uma subunidade toxicofórica isocianato, proveniente da oxidação do núcleo tiazolidinediona (Figura 6.37).

A Figura 6.38 ilustra os adutos possíveis de serem formados a partir de espécies reativas originadas em haletos benzílicos e derivados *para*-quinonas, estas formadas a partir do grupamento toxicofórico *para*-hidroxifenol.

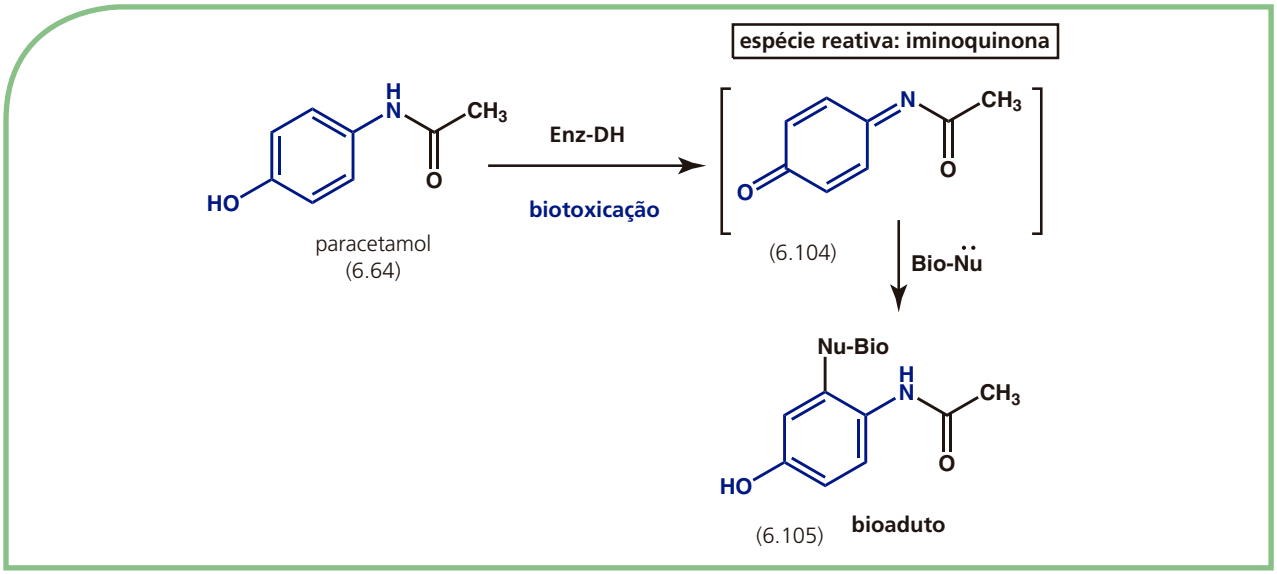


FIGURA **6.35** ▶ ESPÉCIE REATIVA IMINOQUINONA (6.104) FORMADA A PARTIR DO PARACETAMOL (6.64).

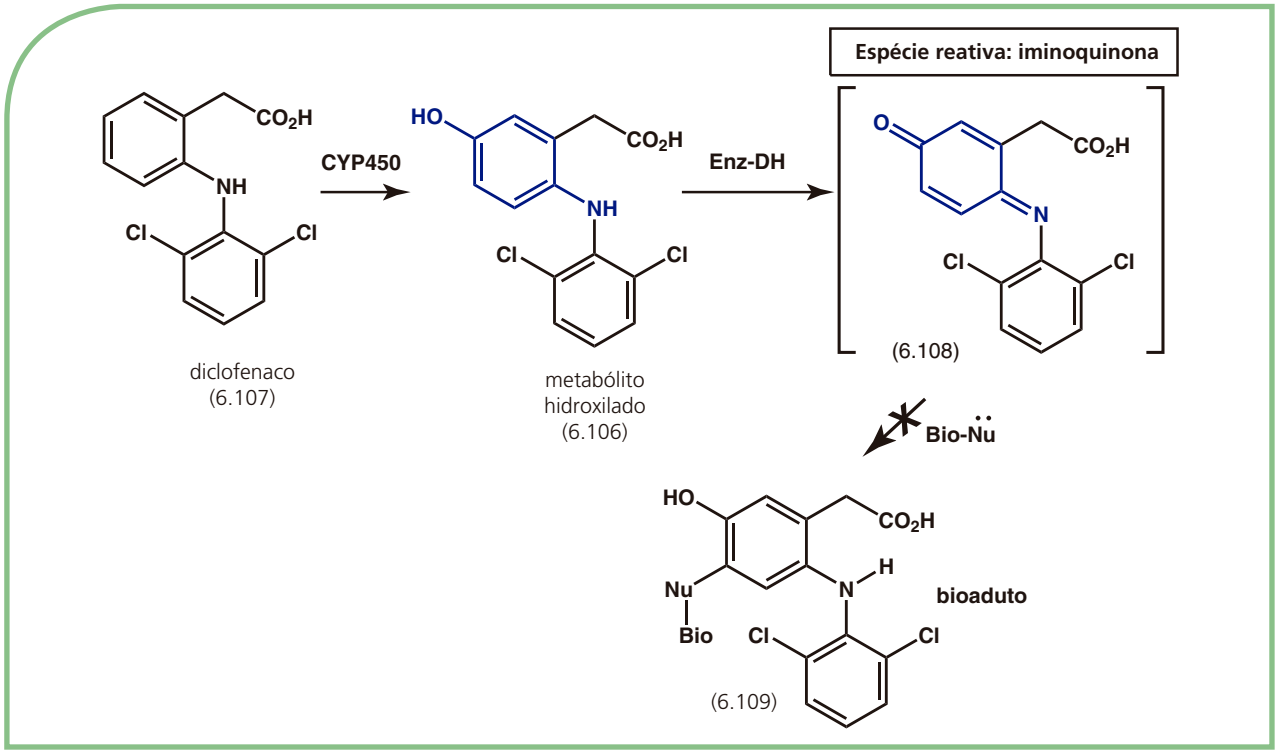


FIGURA **6.36** ▶ ESPÉCIE REATIVA IMINOQUINONA (6.108) FORMADA A PARTIR DO METABÓLITO HIDROXILADO (6.106) DO DICLOFENACO (6.107).

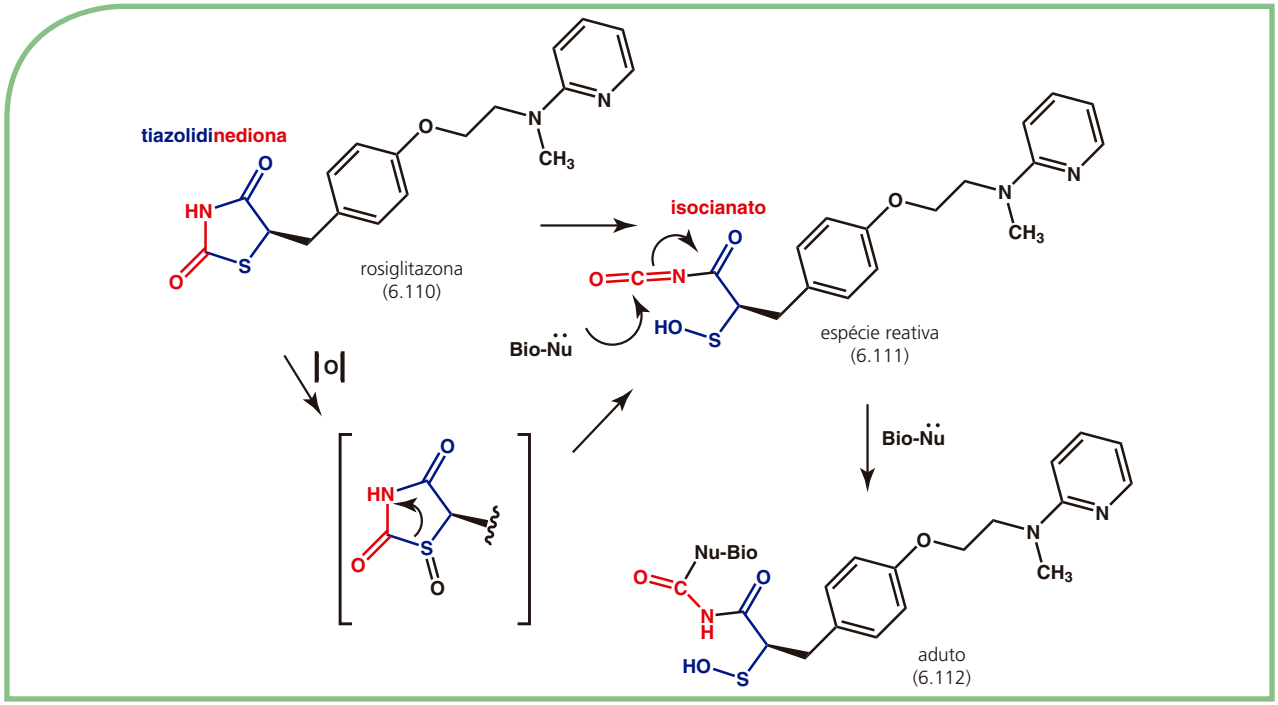


FIGURA **6.37** ▶ SUBUNIDADE TOXICOFÓRICA ISOCIANATO DA ROSIGLITAZONA (6.110) PROVENIENTE DA OXIDAÇÃO DO NÚCLEO TIAZOLIDINEDIÔNICO.

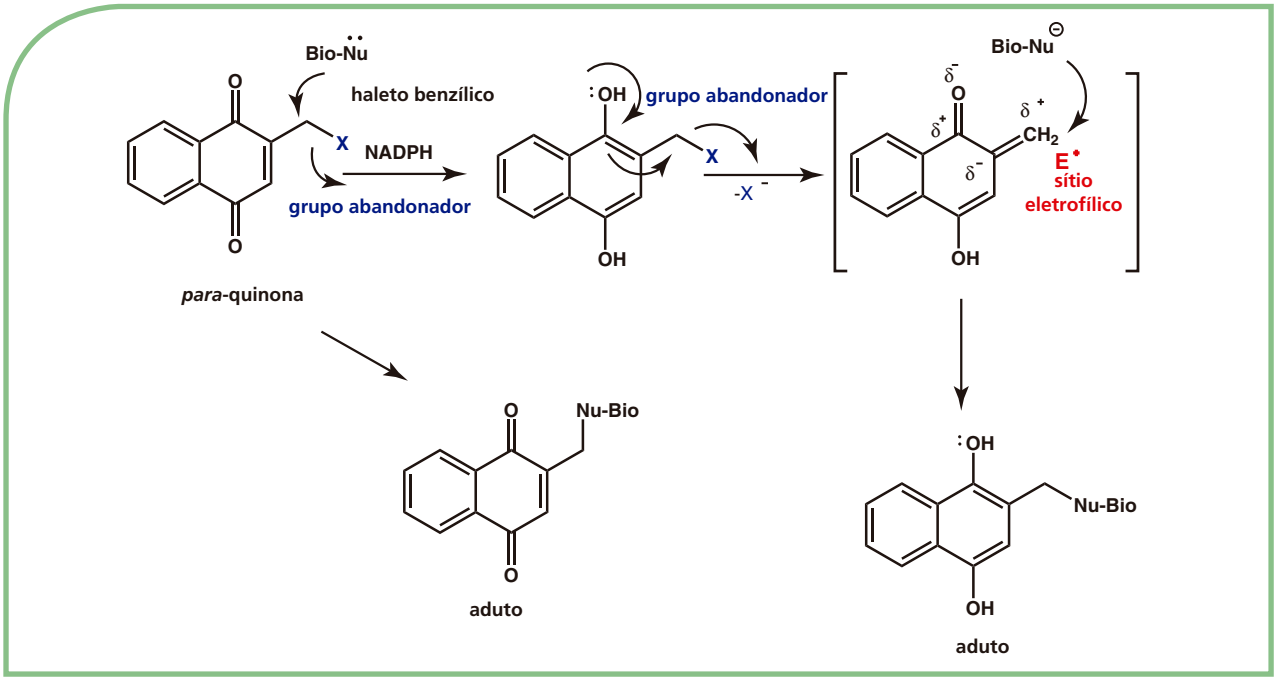


FIGURA **6.38** ► ADUTOS FORMADOS A PARTIR DE GRUPAMENTOS TOXICOFÓRICOS DE HALETOS BENZÍLICOS E *PARA*QUINONAS.

REFERÊNCIAS

1. Nicolaou KC, Smith AL, Yve EW. Chemistry and biology oh natural and designed enedynes. Proc Natl Acad Sci. 1993;90:5881-8.

2. Nicolaou KC, Dai WM, Tsay SC, Estevez VA, Wrasidlo W. Designed enediynes: a new class of DNA-cleaving molecules with potent and selective anticancer activity. Science. 1992;256(5060):1172-8.

3. Xing C, Wu P, Skibo EB, Dorr RT. Design of cancer-specific antitumor agents based on aziridinylcyclopent[b]indoloquinones. J Med Chem. 2000;43(3):457-66.

4. Klayman DL. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. Science. 1985;228(4703):1049-55.

5. Posner GH, O'Neill PM. Knowledge of the proposed chemical mechanism of action and cytochrome P450 metabolism of antimalarial trioxanes like artemisinin allows rational design of new antimalarial peroxides. Acc Chem Res. 2004;37(6):397-404.

6. O'Neill PM, Posner GH. A medicinal chemistry perspective on artemisinin and related endoperoxides. J Med Chem. 2004;47(12):2945-64.

7. Posner GH, Paik IH, Sur S, McRiner AJ, Borstnik K, Xie S, et al. Orally active, antimalarial, anticancer, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability and efficacy. J Med Chem. 2003;46(6):1060-5.

8. Paik IH, Xie S, Shapiro TA, Labonte T, Narducci Sarjeant AA, Baege AC, et al. Second generation, orally active, antimalarial, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability, efficacy, and anticancer activity. J Med Chem. 2006;49(9):2731-4.

9. Posner GH, Paik IH, Chang W, Borstnik K, Sinishtaj S, Rosenthal AS, et al. Malaria-infected mice are cured by a single dose of novel artemisinin derivatives. J Med Chem. 2007;50(10):2516-9.

10. Jefford CW. Synthetic peroxides as antimalarials. Curr Opin Investig Drugs. 2004;5(8):866-72.

11. Wu WM, Wu Y, Wu YL, Yao ZJ, Zhou CM, Li Y, et al. Unified mechanistic framework for the Fe(II)-induced cleavage of qinghaosu and derivatives/analogues. The first spin-trapping evidence for the previously postulated secondary C-4 radical. J Am Chem Soc. 1998;120(14):3316-25.

12. Posner GH, Northrop J, Paik IH, Borstnik K, Dolan P, Kensler TW, et al. New chemical and biological aspects of artemisinin-derived trioxane dimers. Bioorg Med Chem. 2002;10(1):227-32.

13. Sofia MJ, Katzenellenbogen JA. Enol lactone inhibitors of serine proteases. The effect of regiochemistry on the inactivation behavior of phenyl-substituted (halomethylene)tetra- and -dihydrofuranones and (halomethylene)tetrahydropyranones toward alpha-chymotrypsin: stable acyl enzyme intermediate. J Med Chem. 1986;29(2):230-8.

14. Barrett AJ, Rawlings NJ, Woessner JF, editors. The handbook of proteolytic enzymes. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; c2004.

15. Turk B. Targeting proteases: successes, failures and future prospects. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(9):785-99.

16. Bursavich MG, Rich DH. Designing non-peptide peptidomimetics in the 21st century: inhibitors targeting conformational ensembles. J Med Chem. 2002;45(3):541-58.

17. Brik A, Wong CH. HIV-1 protease: mechanism and drug discovery. Org Biomol Chem. 2003;1(1):5-14.

18. Mitchell JA, Warner TD. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(1):75-86.

19. Swinney DC. Biochemical mechanisms of drug action: what does it take for success? Nat Rev Drug Discov. 2004;3(9):801-8.

20. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(5):401-16.

21. Schwab JM, Serhan CN. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. Curr Opin Pharmacol. 2006;6(4):414-20.

22. Neidle S, Thurston DE. Chemical approaches to the discovery and development of cancer therapies. Nat Rev Cancer. 2005;5(4):285-96.

23. Chegaev K, Lazzarato L, Tosco P, Cena C, Marini E, Rolando B, et al. NO-donor COX-2 inhibitors. New nitrooxy-substituted 1,5-diarylimidazoles endowed with COX-2 inhibitory and vasodilator properties. J Med Chem. 2007;50(7):1449-57.

24. Wang D, Wang M, Cheng Y, Fitzgerald GA. Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Pharmacol. 2005;5(2):204-10.

25. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005;72(2):85-7.

26. Berenbaum F. COX-3: fact or fancy? Joint Bone Spine. 2004;71(6):451-3.

27. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(21):13926-31.

28. Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(3):179-91.

29. Domagala JM, Sanchez JP. New approaches and agents to overcome bacterial resistence. Annu Rep Med Chem. 1997;32:111-20.

30. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity. Chem Rev. 2002;102(12):4501-24.

31. Powers JC, Asgian JL, Ekici OD, James KE. Irreversible inhibitors of serine, cysteine, and threonine proteases. Chem Rev. 2002;102(12):4639-750.

32. Howarth TT, Brown AG, King TJ. Clavulanic acid, a novel β-lactam isolated from streptomyces clavuligerus: x-ray crystal structure analysis. J Chem Soc Chem Commun. 1976:266b-7.

33. Spratt BG, Jobanputra V, Zimmermann W. Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin-binding proteins of Escherichia coli K-12. Antimicrob Agents Chemother. 1977;12(3):406-9.

34. Micetich RG, Maiti SN, Spevak P, Hall TW, Yamabe S, Ishida N, et al. Synthesis and beta-lactamase inhibitory properties of 2 beta-[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2 alpha-methylpenam-3 alpha-carboxylic acid 1,1-dioxide and related triazolyl derivatives. J Med Chem. 1987;30(8):1469-74.

35. Campoli-Richards DM, Brogden RN. Sulbactam/ampicillin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic use. Drugs. 1987;33(6):577-609.

36. Wallmark B, Brändström A, Larsson H. Evidence for acid-induced transformation of omeprazole into an active inhibitor of (H+ + K+)-ATPase within the parietal cell. Biochim Biophys Acta. 1984;778(3):549-58.

37. Lindberg P, Nordberg P, Alminger T, Brändström A, Wallmark B. The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor omeprazole. J Med Chem. 1986;29(8):1327-9.

38. Chung MC, Ferreira EI. The latentiation process in drug design. Quím Nova. 1999;22(1):75-84.

39. Lindeberg P, Carlsson E. Esomeprazole in the framework of proton-pump inhibitor development. In: Fischer J, Ganellin CR, editors. Analogue-based drug discovery. Weinheim: Wiley-VCH; c2006. p. 81-113.

40. Pitchen P, Dunach E, Deshmukh MN, Kagan HB. An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides. J Am Chem Soc. 1984;106(26):8188-93.

41. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cells activation and its afficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(29):13075-80.

42. Kyung BK, Crews CM. From epoxomicin to corfilzomib: chemistry, biology, and medical outcomes. Nat Prod Rep. 2013;30:600-4.

43. Gouaux JE, Lipscomb WN. Three-dimensional structure of carbamoyl phosphate and succinate bound to aspartate carbamoyltransferase. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85(12):4205-8.

44. Farrington GK, Kumar A, Wedler FC. Design and synthesis of new transition-state analogue inhibitors of aspartate transcarbamylase. J Med Chem. 1985;28(11):1668-73.

LEITURA SUPLEMENTAR

Bursavich MG, Rich DH. Designing non-peptidomimetics in the 21st century: inhibitors targeting conformational ensembles. J Med Chem. 2002;45(3):541-58.

Gregoru-Puigjané E, Setola V, Hert J, Crews BA, Irwin JJ, Lounkine E, et al. Identifying mechanism of action targets for drugs and probes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(28):11178-83.

Lindsay MA. Finding new drug targets in the 21st century. Drug Discov Today. 2005;10(23-24):1683-7.

Portoghese PS, Sultana M, Takemori AE. Design of peptidomimetic delta opioid receptor antagonists using the message-address concept. J Med Chem. 1990;33(6):1714-20.

Schenone M, Dancik V, Wagner BK, Clemons PA. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. Nat Chem Biol. 2013;9:232-40.

Swinney DC. The contribution of mechanistic understanding to phenotypic screening for first in class medicines. J Biomol Screen. 2013;18:1186-92.

Wallentin L. $P2Y_{12}$ inhibitors: differences in properties and mechanism consequences for clinical use. Eur Heart J. 2009;30:1964-77.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

7

A IMPORTÂNCIA DOS FATORES ESTRUTURAIS NA ATIVIDADE DOS FÁRMACOS

Ter uma compreensão abrangente das bases moleculares da ação dos fármacos, necessária ao planejamento estrutural, exige, além da identificação das diferentes contribuições farmacofóricas e auxofóricas das subunidades estruturais dos fármacos, o amplo conhecimento de todos os fatores estruturais envolvidos, incluindo o arranjo conformacional preferencial, responsável pelo seu reconhecimento molecular pelo biorreceptor,[1-3] conforme ilustrado no Capítulo 1.

A completa compreensão desses fatores estruturais depende do nível de complexidade molecular da micromolécula, do composto-protótipo descoberto ou do fármaco, mas pode ser facilmente alcançada, em nível elementar, quando nos referimos hierarquicamente à fórmula molecular, grupos funcionais, peso molecular e identificação de propriedades estruturais simples, como constante dielétrica, ponto de fusão ou ebulição.

Por sua vez, a identificação de todos os fatores estruturais bidimensionais (2D) de uma molécula apresenta um nível de dificuldade intermediário quando abrange a estereoquímica e a isomeria geométrica, por exemplo.

A compreensão dos fatores estruturais no nível tridimensional (3D) apresenta-se com complexidade superior quando se refere aos aspectos conformacionais envolvidos em uma micromolécula bioativa em interação com o biorreceptor. Esta ordem hierárquica de nível de complexidade crescente na compreensão dos fatores estruturais envolvidos na atividade de um protótipo, ligante ou fármaco, está ilustrada na Figura 7.1.

O estudo conformacional das moléculas dos fármacos deve contemplar tanto os compostos cíclicos, que são ampla maioria e nos quais os aspectos conformacionais são mais evidentes e relevantes, quanto as estruturas alicíclicas.

CONFORMAÇÃO E COMPLEMENTARIDADE MOLECULAR

Um exemplo ilustrativo da importância dos fatores estruturais, inclusive conformacionais, em uma estrutura com anel aromático pode ser dado pelo ácido acetilsalicílico (AAS, 7.1). Esse analgésico centenário apresenta um padrão estrutural extremamente simples, com fórmula molecular – $C_9H_8O_4$ – e com peso molecular singelo (p. ex., 180 u.m.a.). A

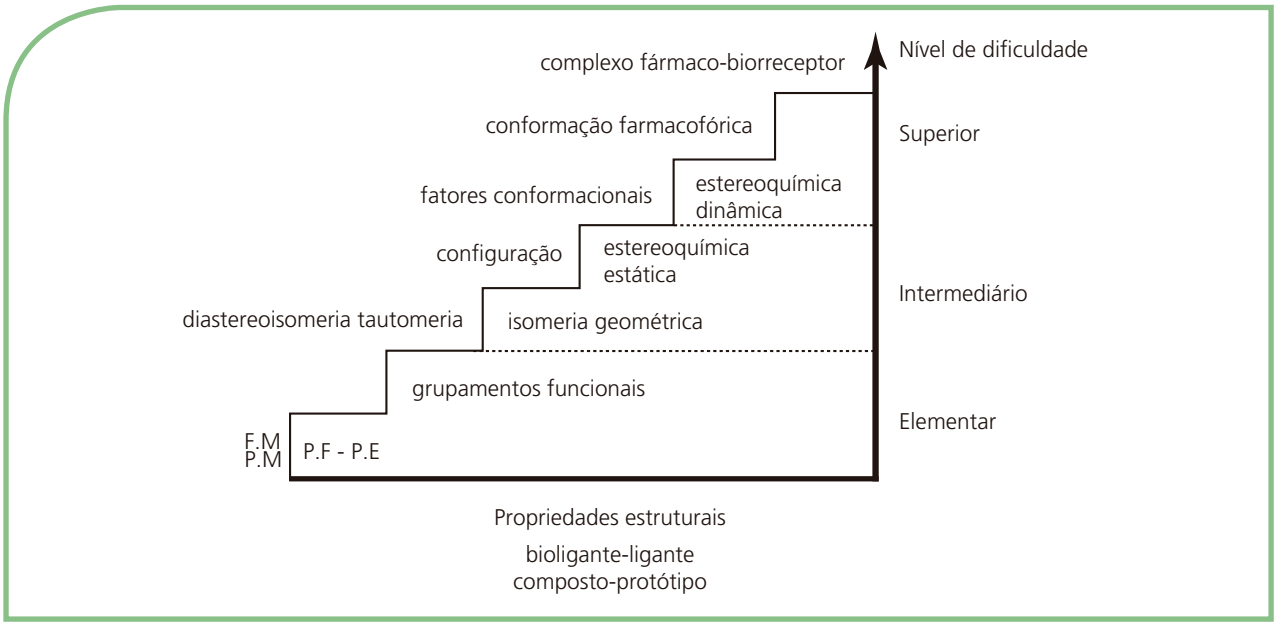


FIGURA 7.1 ► ESTÁGIOS HIERÁRQUICOS DE DIFICULDADE NA DESCRIÇÃO DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS DE COMPOSTOS BIOATIVOS.

identificação dos grupos funcionais do AAS, por meio da tática de *dissecação molecular*, indica que este fármaco possui apenas três grupos funcionais, a saber: a) grupamento ácido carboxílico (**a**); b) grupamento *O*-acetila (**b**); c) anel aromático benzênico *orto*-dissubstituído (**c**) (Figura 7.2).

Entre os grupos funcionais presentes na molécula do AAS (7.1), dois são substituintes *orto*-orientados do anel aromático planar (**a** e **b**). O primeiro substituinte (**a**) possui caráter doador/aceptor-H, enquanto o segundo (**b**) é apenas aceptor-H. Observando-se apenas essa característica estrutural, isto é, a capacidade de interagir com um biorreceptor por meio de ligações-H, não se pode desconsiderar a possibilidade da formação de ligações-H intramoleculares, envolvendo esses dois substituintes, uma vez que possuem uma relação estérica favorável e caráter opostos, conforme ilustrado na Figura 7.3.

A participação da ligação-H intramolecular (Figura 7.3), possível no AAS devido à relação *orto* dos substituintes do anel benzênico,* reduz a liberdade conformacional dos grupamentos funcionais envolvidos, *amarrando* sua estrutura no novo anel fictício de seis membros indicado (Figura 7.3). Como consequência prática dessa característica estrutural, a acidez do grupamento ácido carboxílico (**a**) fica potencializada, sendo o isômero de maior caráter ácido entre os três regioisômeros possíveis (*orto*, *meta* e *para*) do acetato do ácido hidroxibenzoico. Uma segunda consequência da eventual participação da ligação-H intramolecular no AAS (7.1) reside no aumento do seu coeficiente de partição (P), que tende a ser maior do que esperado, uma vez que o principal grupamento funcional, polar, de sua estrutura (**a**) está envolvido na ligação-H intramolecular.

Entretanto, essas características conformacionais (Figura 7.4) e estruturais (Figura 7.3), intuitivas, são pH-dependentes, visto que no plasma (pH ~7,4), após sua absorção, o AAS (7.1) estará *cerca de* 99% ionizado (Figura 7.5), sob a forma de carboxilato, pela qual interagirá com o biorreceptor (Figura 7.6). Dessa forma, a função ácido carboxílico (**a**) original não mais apresenta o caráter duplo doador/aceptor-H, podendo, agora, interagir com os biorreceptores por meio de ligações iônicas, de energia superior às ligações-H. Como consequência, pode-se concluir que, em função do compartimento biológico envolvido (p. ex., estômago *versus* plasma, pH 1,2 *versus* 7,4) e das suas características estruturais,

* Este efeito-*orto* é ilustrado, em mais detalhes, adiante, neste capítulo.

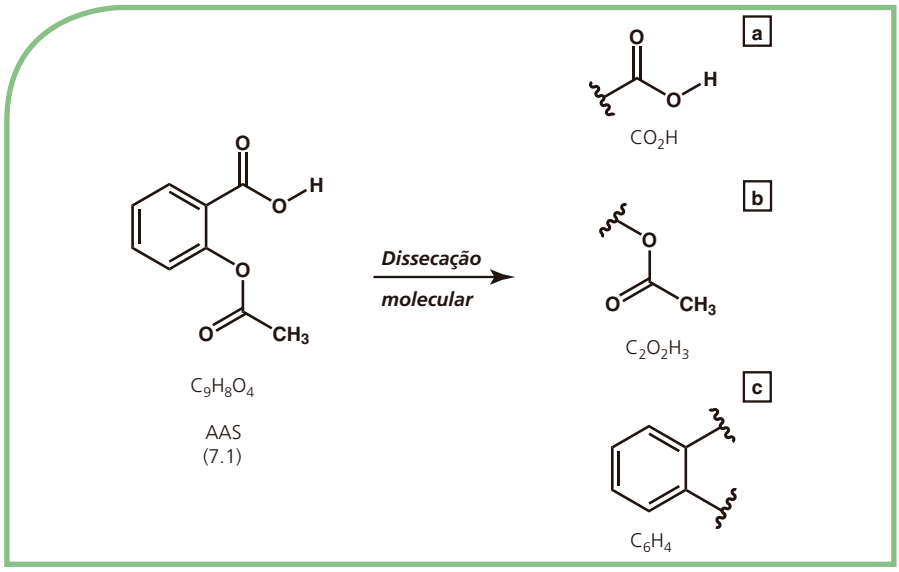


FIGURA **7.2** ▶ TÁTICA DE DISSECAÇÃO MOLECULAR DO AAS (7.1).

os fármacos podem apresentar distintas propriedades moleculares, inclusive entre substâncias de elevada similaridade estrutural no nível elementar, isto é, mesma fórmula e peso molecular. Ademais, os arranjos conformacionais identificados como mais favoráveis energeticamente para um determinado fármaco, aromático ou não, cíclico ou alicíclico, determinado experimentalmente por métodos físico-químicos ou *in silico,* nem sempre correspondem àqueles predominantes na biofase, em que a energia global de interação com o sítio receptor pode induzir modificações conformacionais específicas.

A Figura 7.6 ilustra uma visão esquemática e hipotética da interação do AAS (7.1) com o sítio de reconhecimento molecular de seu biorreceptor – a enzima prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS), também denominada cicloxigenase (COX)[4,5] –, construída a partir das táticas de dissecação molecular, para a identificação dos seus grupos funcio-

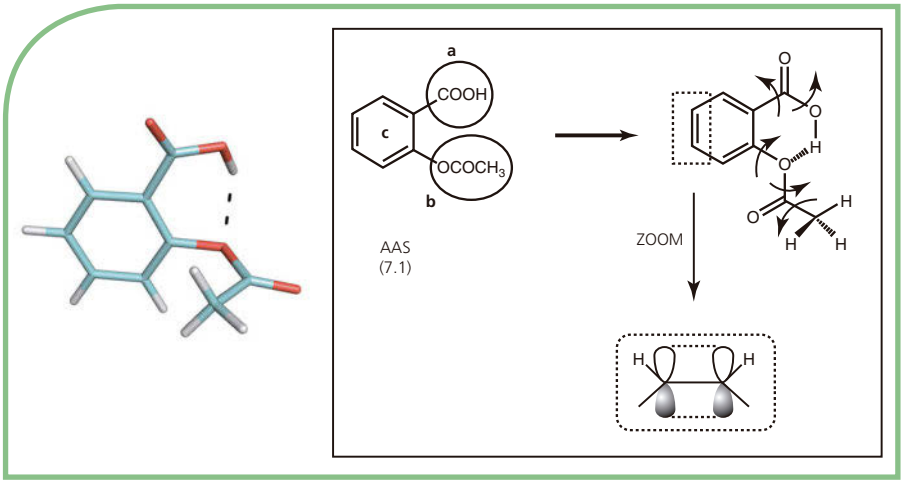


FIGURA **7.3** ▶ LIGAÇÃO-H INTRAMOLECULAR POSSÍVEL NO AAS (7.1) (PYMOL 1.4).

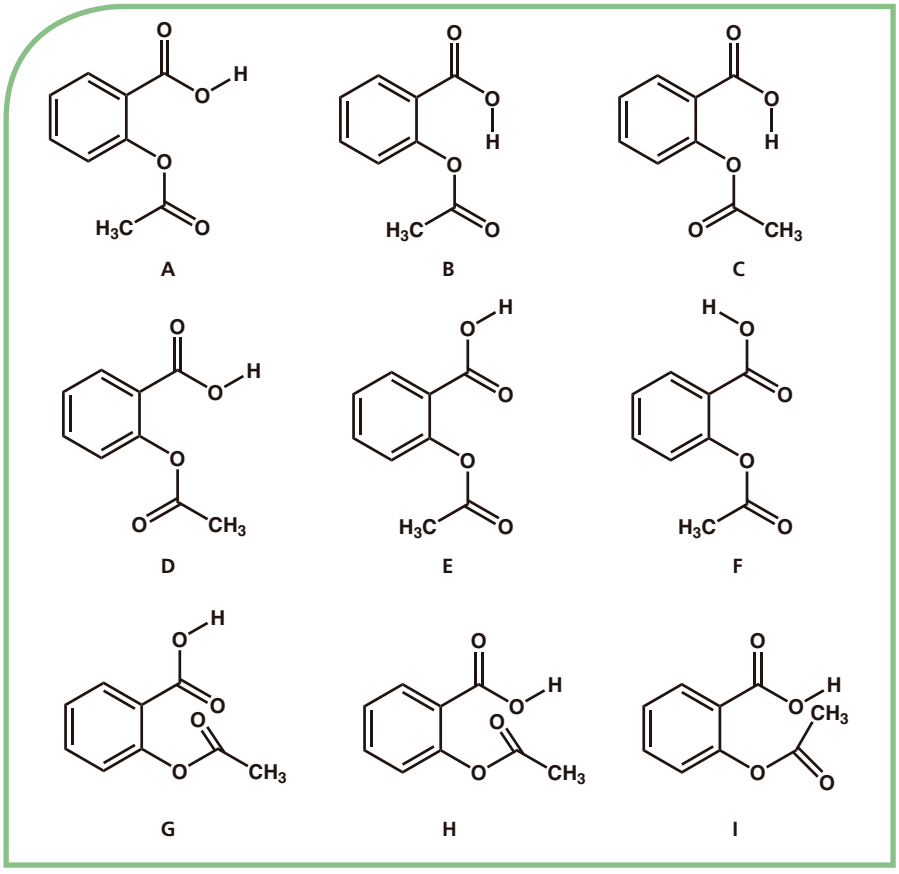


FIGURA **7.4** ▶ CONFÔRMEROS DO AAS (7.1).

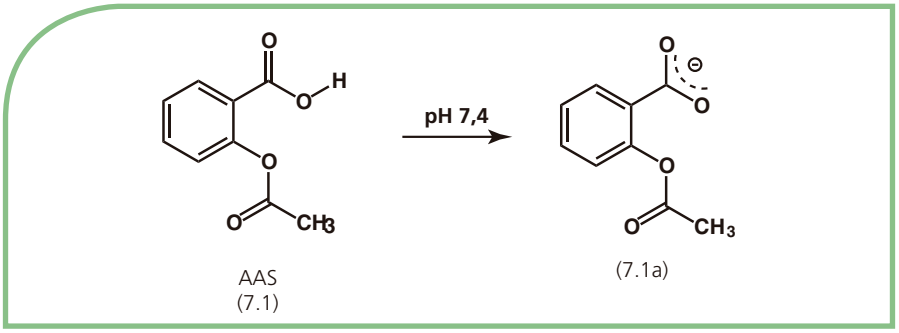


FIGURA **7.5** ▶ CARBOXILATO DO AAS (7.1).

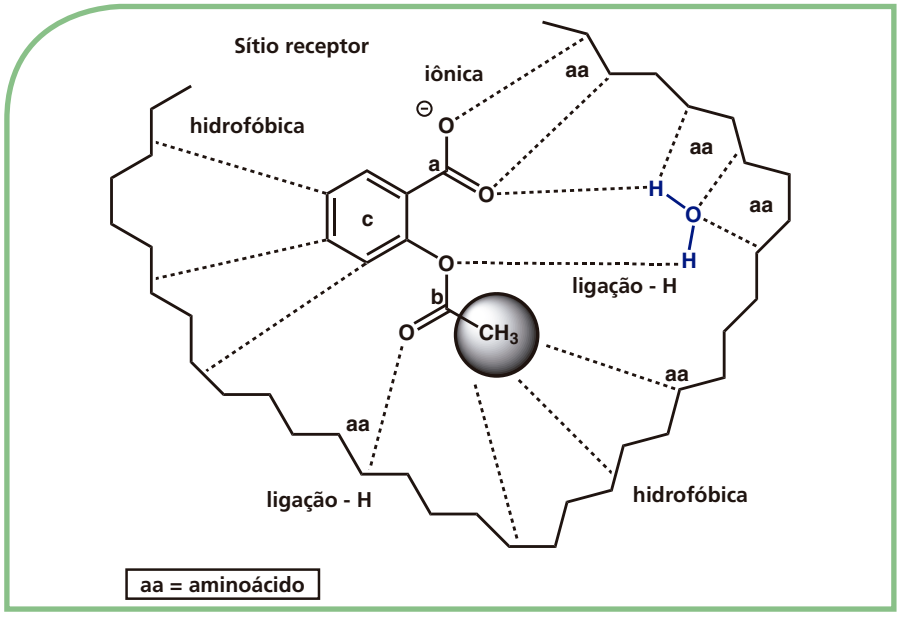


FIGURA **7.6** ▶ ESQUEMATIZAÇÃO DAS INTERAÇÕES INTERMOLECULARES DO AAS (7.1) COM O BIORRECEPTOR (PGHS OU COX).

nais (i.e., pontos farmacofóricos) e da complementaridade molecular, para identificar a contrapartida do receptor nas interações preferenciais com o AAS.

Observa-se, na Figura 7.6, que a principal interação, em termos energéticos, envolve o carboxilato, originário do grupamento ácido carboxílico (**a**), ionizado em função de suas propriedades físico-químicas. O grupamento *orto*-acetila (**b**) pode participar na interação com o biorreceptor por ligações-H e hidrofóbicas, estas últimas dependentes da presença do grupamento metila na subunidade estrutural, com menores contribuições energéticas. Finalmente, o anel benzênico (**c**) contribui na interação com o sítio receptor hipotético, por meio de ligações hidrofóbicas, típicas dos sistemas aromáticos, de menor energia, mas múltiplas. Assim, pela simples análise das características estruturais dos grupos funcionais presentes na molécula do AAS (7.1), pode-se hierarquizar, em termos energéticos, as distintas interações envolvidas, sendo do grupamento (**a**) de maior contribuição, seguido de (**b**) e (**c**), respectivamente.

Pelo emprego dessas táticas, mesmo que não se tenha conhecimento da estrutura do receptor de determinado fármaco, é possível construir um mapa topográfico hipotético como aquele ilustrado na Figura 7.6, inclusive indicando os prováveis aminoácidos (***aa***) do sítio de interação, aplicando-se o princípio da complementaridade molecular. Por exemplo, no sítio de interação com o grupo ácido carboxílico, sob a forma de carboxilato (CO_2^-), o ***aa*** correspondente capaz de estar envolvido na interação com (**a**) deverá ser um aminoácido carregado positivamente, enquanto o biorreceptor deverá apresentar um segundo aminoácido capaz de doar-H à interação com (**b**) ou, conforme ilustra a Figura 7.6, um aminoácido com caráter ambidente, doador/aceptor-H neste sítio, caso haja intermediação de moléculas de água nesta interação. Adotando-se a *complementaridade molecular* para prever a interação do sítio receptor com (**c**), identifica-se que nesta região deverá haver a presença de aminoácidos capazes de promover interações hidrofóbicas.

A Figura 7.7 ilustra a estrutura dos 20 aminoácidos essenciais.

A breve visão das estruturas dos ***aa*** mostrados na Figura 7.7 indica algumas características relevantes para a química medicinal. Em primeiro lugar, observa-se que os

aspectos estruturais comuns entre eles residem no aspecto da quiralidade, exceção feita apenas a um representante aquiral, que é a glicina (Gly). A constatação da relação de homologia estrutural existente entre muitos também é flagrante, especialmente entre glicina e alanina (Ala); valina (Val) e isoleucina (Ile); serina (Ser) e treonina (Thr); ácido aspártico (Asp) e ácido glutâmico (Glu); ou asparagina (Asn) e glutamina (Gln). Ademais, observando-se as estruturas de Ala e fenilalanina (Phe), identifica-se uma relação de homologia por um anel benzênico a mais no segundo em relação ao primeiro, o que leva a Phe ser um fenílogo da Ala. A similaridade molecular existente entre Phe, histidina (His) e triptofano (Trp) reside na troca isostérica dos sistemas aromáticos de cada um, sendo uma fenila na Phe, um anel imidazólico na His e um indólico no Trp. Finalmente, pode-se observar um padrão de oxidação entre Ser e Ala, e tirosina (Tyr) e Phe. O reconhecimento dessas semelhanças nas características estruturais pelo químico medicinal facilita o entendimento dos fatores estruturais que regem as interações de um fármaco com seu sítio receptor, no caso de este último ser de natureza proteica. Dessa forma, pode-se iden-

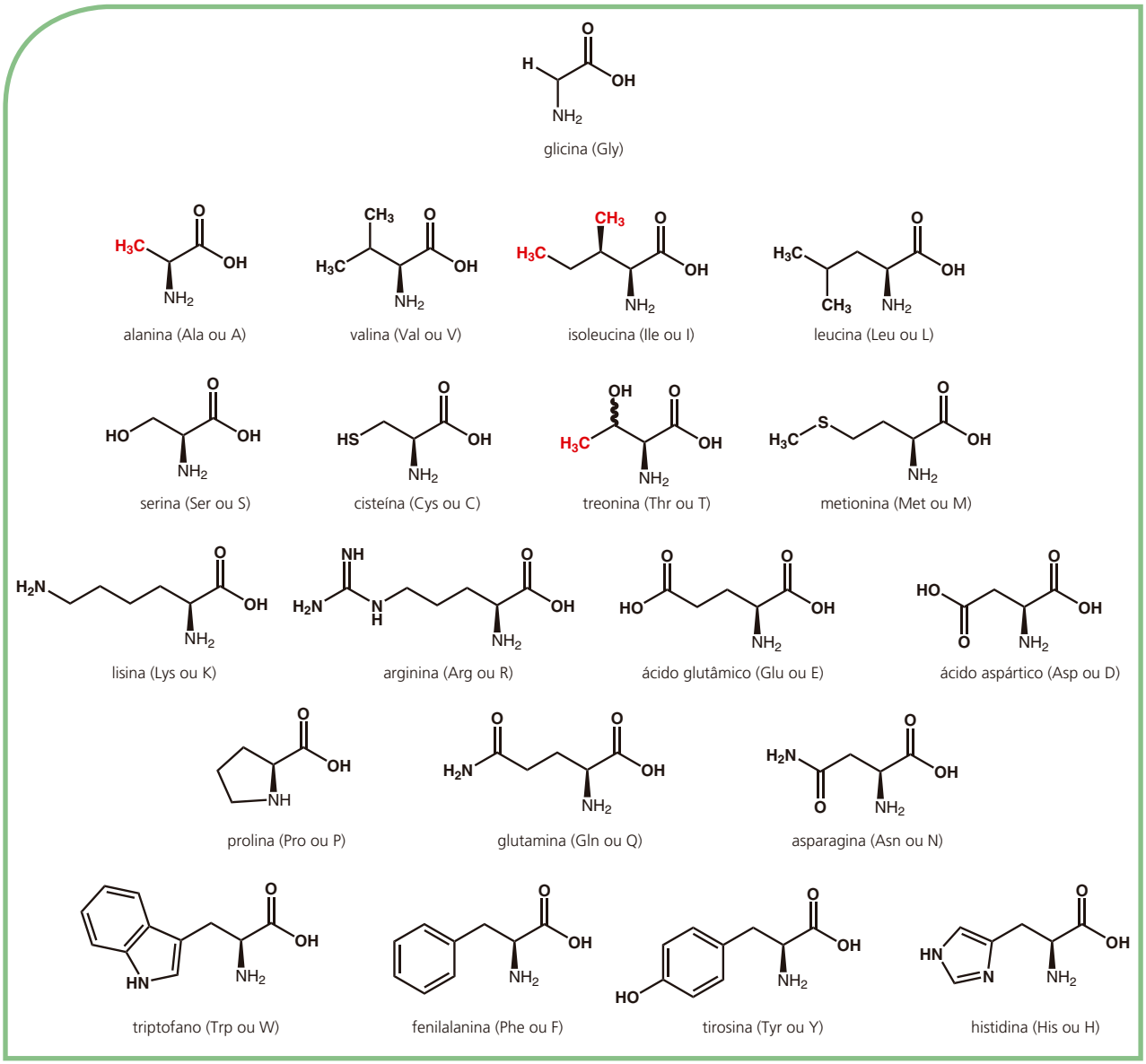


FIGURA **7.7** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DOS 20 AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS.

tificar que os ***aa*** capazes de operar em um processo de reconhecimento molecular por meio de ligação-H são frequentemente a Thr, a Ser ou a Tyr. Comparando-se a Thr com a Ser, observa-se que, em razão da relação de homologia entre ambos, o grupamento hidroxila da Thr é estericamente mais protegido do que o da Ser, fator que pode ser crucial no entendimento de um eventual processo de reconhecimento molecular.

Um exemplo que ilustra a importância da conformação na atividade de um determinado ligante pode ser observado com a análise dos regioisômeros dos derivados espiro-sulfonilamidícos 7.2 e 7.3 (Figura 7.8), diferenciando-se entre si apenas pela posição no anel benzênico em que a subunidade sulfonilamina (**–NHSO$_2$CH$_3$**) está localizada. Em posição *orto* em relação à carbonila cetônica no regioisômero 7.2, e em posição *para* no composto 7.3. Ambos regioisômeros (7.2 e 7.3) possuem o mesmo peso molecular e apresentaram constantes de afinidade semelhantes pelo sítio receptor, isto é, 30 nM e 26 nM, respectivamente, determinadas *in vitro*. Aplicando-se a tática de *dissecação molecular* para identificar seus pontos farmacofóricos (p. ex., **a**-**d**; Figura 7.8), observa-se que correspondem, respectivamente, ao grupamento funcional sulfonilamina (**a**), com propriedades doadoras/aceptoras-H, a carbonila cetônica (**b**), o átomo de oxigênio do éter cíclico (**c**) e o nitrogênio terminal (**d**) do anel espiro-piperidínco; todos estes pontos farmacofóricos com propriedades aceptoras-H. A racionalização das razões moleculares da semelhança na atividade observada experimentalmente, para os dois compostos regioisoméricos (7.2 e 7.3, Figura 7.8), reside na participação de distintas conformações no encaixe dessas substâncias com o sítio receptor. A conformação farmacofórica provável para o composto 7.2 será aquela indicada em **c** (Figura 7.8), em que o ponto farmacofórico doador-H (**a,**

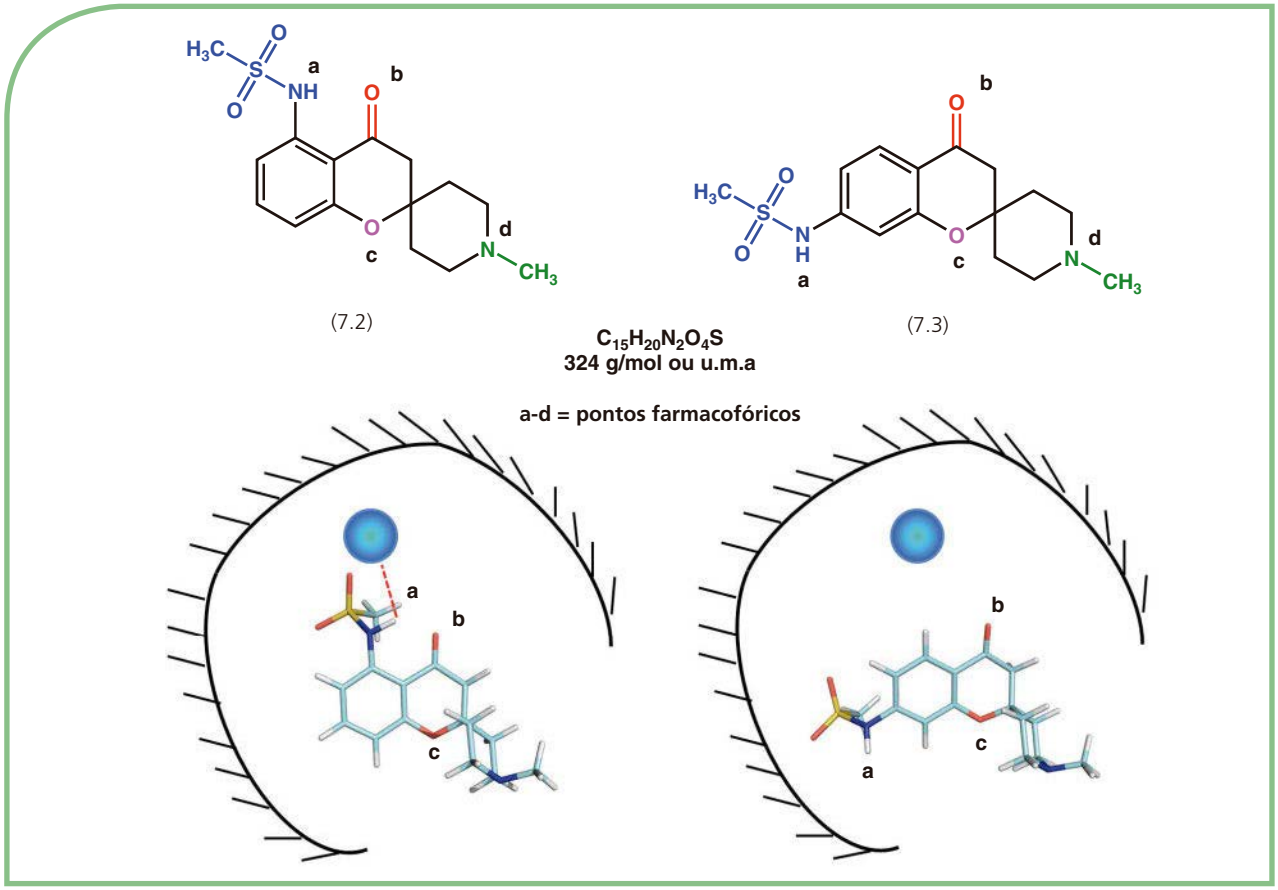


FIGURA **7.8** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS PONTOS FARMACOFÓRICOS DOS REGIOISÔMEROS **7.2** E **7.3**. E AS INTERAÇÕES COM O SÍTIO RECEPTOR DEPENDENTES DA CONFORMAÇÃO, INDICANDO NA ESFERA AZUL O SÍTIO ACEPTOR-H DO BIORRECEPTOR (PYMOL 1.4).

NH) interage com o principal sítio aceptor-H do biorreceptor, representado na Figura 7.8 (p. ex., Ser). Já na região de interação que envolve o ponto farmacofórico (**b**), tem-se em 7.2 a carbonila cetônica, enquanto no composto 7.3, sendo a conformação farmacofórica **D** (Figura 7.8), tem-se o ponto farmacofórico (**c**), isto é, o éter cíclico, equivalendo a (**b**) de 7.2, pois ambos são sítio aceptores-H e serão os pontos de interações auxofóricas dos isômeros na interação com este receptor. O ponto farmacofórico sulfonilamina (**a**) de 7.3 interagirá, da mesma forma que em 7.2, com o principal sítio aceptor-H do receptor, explicando a semelhança da atividade observada para os dois regioisômeros.

Pelo exposto, conclui-se que a tática de *dissecação molecular*, conjugada à aplicação do conceito de complementaridade molecular, são ferramentas úteis para a construção de modelos topográficos de receptores, a partir da estrutura do ligante, natural ou não, do composto-protótipo descoberto ou mesmo de um fármaco conhecido. Ademais, o emprego combinado dessas ferramentas é extremamente útil na etapa de aprimoramento de um composto *hit** em um candidato a protótipo, na otimização do composto-protótipo, propriamente dito, ou ainda na busca de novos análogos de fármacos conhecidos. Além disso, atualmente é possível empregar recursos computacionais para realizar esse tipo de estudo, de modo que as interações intermoleculares fármaco-biorreceptor podem ser identificadas tridimensionalmente.

* Esta terminologia é estudada no Capítulo 11.

FATORES CONFORMACIONAIS E NEUROTRANSMISSORES

Os fatores estereoquímicos, incluindo-se os geométricos e os conformacionais, são determinantes para a atividade de fármacos psicotrópicos. Os principais neuromoduladores catecólicos, como dopamina (7.4), noradrenalina (7.5), adrenalina (7.6) e o autacoide monoaminérgico serotonina (7.7, 5-HT), apresentam como características estruturais comuns entre si a natureza catecoletilamina ou heteroariletilamina[6] (Figura 7.9).

A dopamina (7.4), clássico neurotransmissor da classe das catecolaminas, distingue-se da noradrenalina (7.5) e adrenalina (7.6) pela ausência da função hidroxila na cadeia lateral etilamina. Por esta razão, possui uma menor população conformacional, uma vez que não apresenta, como a noradrenalina (7.5) e a adrenalina (7.6), interações de hidrogênio intramoleculares na cadeia lateral – interações estas possíveis com a subunidade etanolamina presente em 7.5 e 7.6. Entretanto, inspeções em modelos moleculares

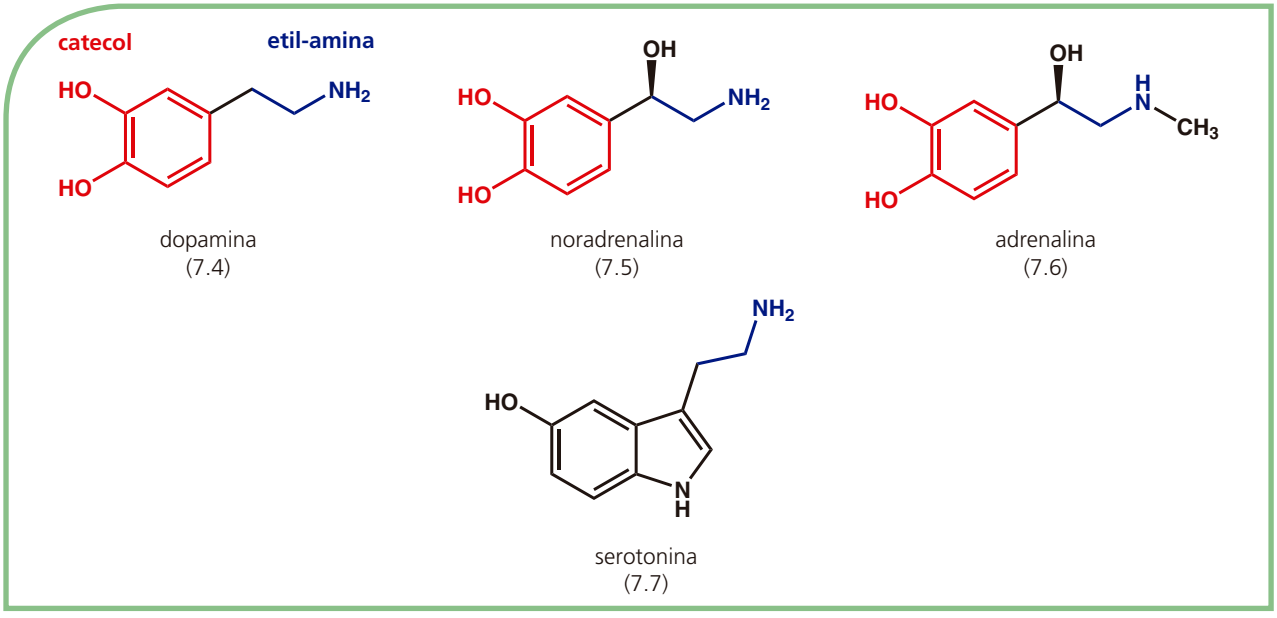


FIGURA **7.9** ▶ EXEMPLOS DE NEUROTRANSMISSORES CONTENDO A SUBUNIDADE ETILAMINA.

da dopamina (7.4) evidenciaram que a unidade catecólica pode apresentar ligações-H intramoleculares que são capazes de diferenciar as hidroxilas *meta* e *para* da unidade catecólica nos diferentes confôrmeros (Figura 7.10). Na Figura 7.11 estão ilustrados os aspectos adotados na nomenclatura dos confôrmeros.[7]

A Figura 7.10 ilustra a conformação antiperiplanar (**ap**) da dopamina (7.4), na qual a *meta*-hidroxila do sistema catecólico está participando de interações intramoleculares, funcionando como doador-H. Em contraste, a *para*-hidroxila deste sistema, funcionando como aceptor-H, pode ser doador-H para o sítio receptor, enquanto ao nível do receptor a *meta*-hidroxila somente pode interagir como aceptor-H. Tal situação se inverte completamente se nas interações intramoleculares predominar o inverso, funcionando a *para*-hidroxila do sistema catecólico como doador-H.

Outro aspecto conformacional relevante da molécula da dopamina (7.4) está ilustrado na Figura 7.12, em que as conformações "gauche" ou sinclinais (**sc**) (**a** e **b**) possuem uma distância intramolecular de 6,2 Å entre os grupamentos amino terminal, ilustrado na forma protonada **–NH_3^+**, e a *para*-hidroxila do sistema catecólico. Os mesmos grupamentos funcionais ficam mais afastados (7,0 Å) no confôrmero anticlinal (**c**), e ainda mais distantes (7,8 Å) no confôrmero antiperiplanar (**d**) (Figura 7.12).

Esta diversidade conformacional tem consequências diretas nas interações com os biorreceptores, visto que os grupamentos funcionais indicados contribuem com interações energeticamente relevantes, com distâncias distintas entre si que podem representar critério de reconhecimento molecular pelos diferentes subtipos de receptores deste neurotransmissor.

A noradrenalina (7.5) apresenta o mesmo comportamento conformacional da dopamina (7.4) no que se refere ao arranjo da cadeia etilamina em relação ao sistema catecólico. Entretanto, considerando-se que este neuromodulador possui na cadeia etilamina um grupamento hidroxila secundário, novas interações intramoleculares podem ocorrer. Este neurotransmissor interagirá com seus biorreceptores na forma protonada (**B**) (Figura 7.13), o que define o padrão aceptor/doador-H dos grupamentos da cadeia lateral, em que o arranjo conformacional predominante envolve a função álcool secundário como aceptor-H intramolecular (**B**, Figura 7.13), não sendo possível, na biofase, a conformação oposta (**A**, Figura 7.13), na qual a amina terminal seria aceptora-H.

A análise conformacional da noradrenalina (7.5), por modelos moleculares, evidencia o mesmo fenômeno de diferenciação das hidroxilas catecólicas observado na dopamina (7.4).[8] Considerando-se a forma protonada (**B**, Figura 7.13) de 7.5, esta análise conformacional evidenciou que, para a conformação antiperiplanar (Figura 7.14), a simples rotação do anel catecólico (180°) produz as conformações energeticamente equivalentes (isoenergéticas), que apresentam, porém, arranjos distintos. Por exemplo, considerando-se o plano σ_1 entre o carbono terminal e o anel aromático de 7.5 (Figura 7.14),

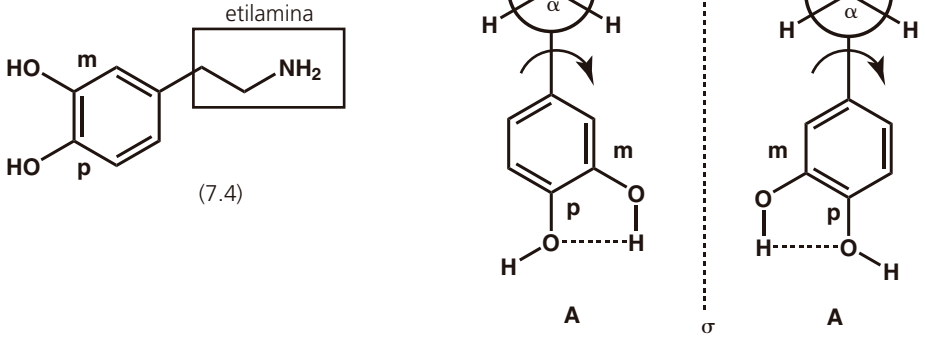


FIGURA **7.10** ▶ POSSÍVEIS ROTÂMEROS DA CONFORMAÇÃO ANTIPERIPLANAR (*AP*) DA DOPAMINA (7.4).

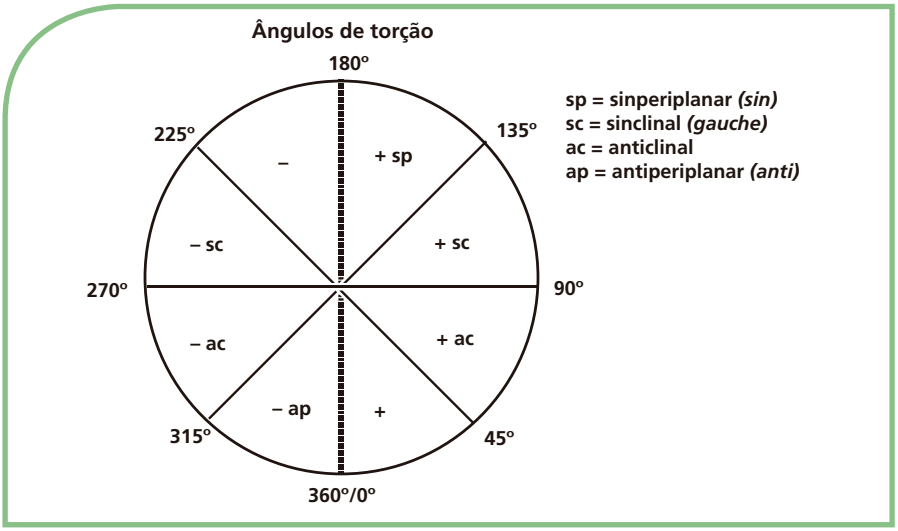


FIGURA **7.11** ▶ NOMENCLATURA DAS CONFORMAÇÕES.

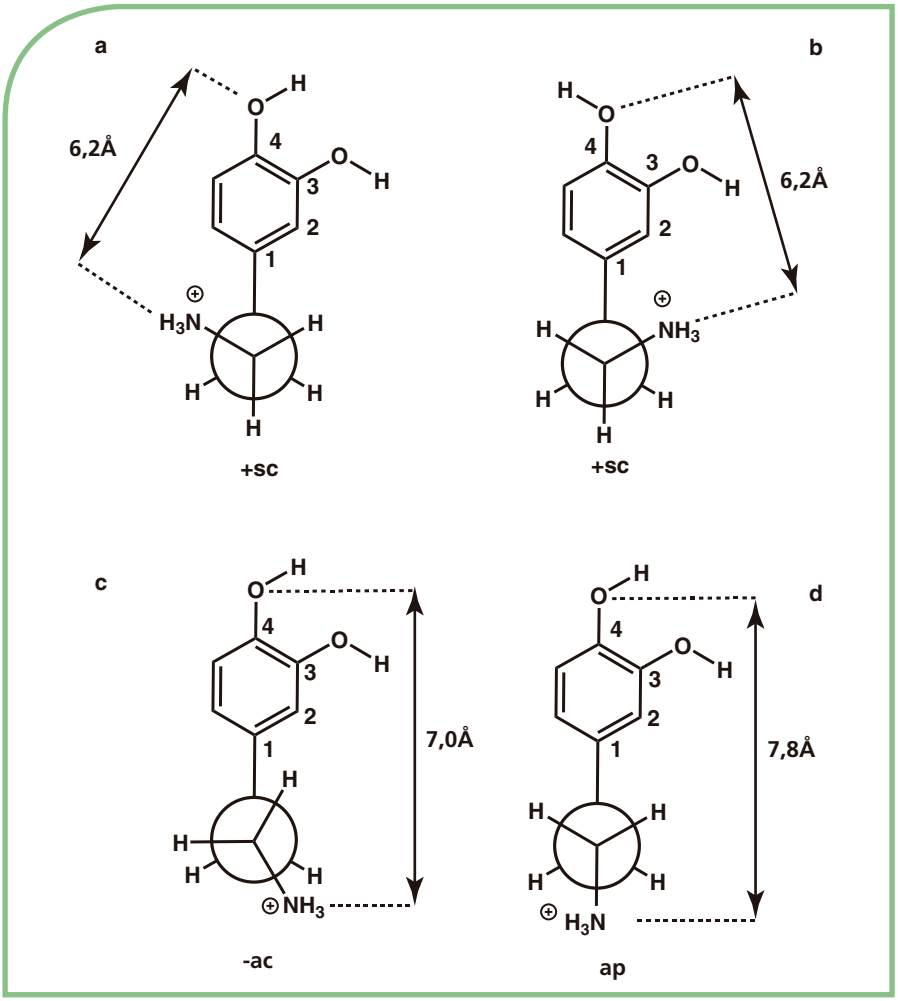


FIGURA **7.12** ▶ CONFÔRMEROS DA DOPAMINA (7.4).

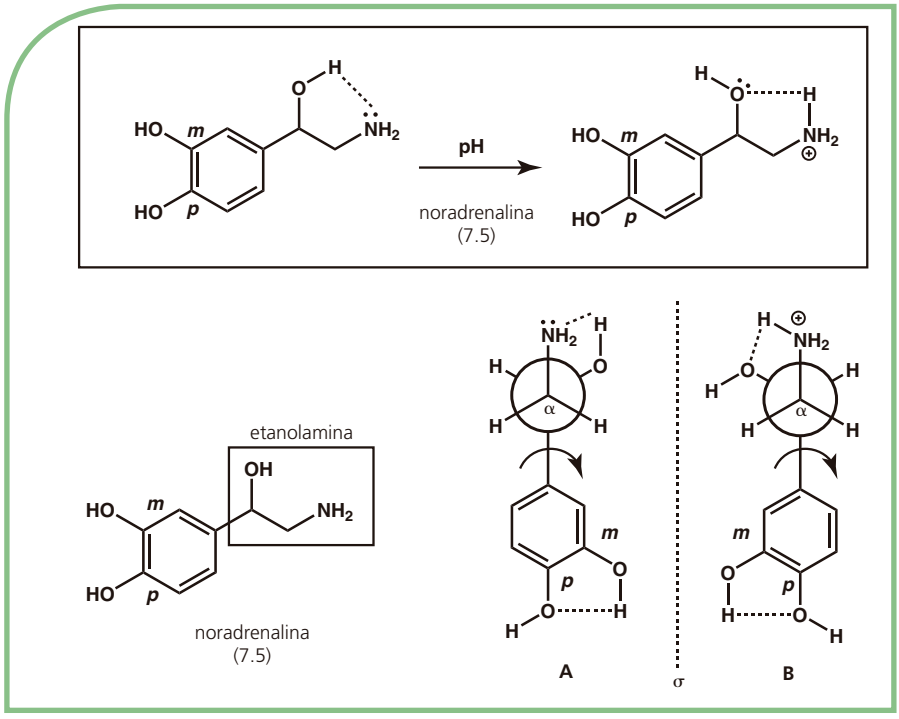


FIGURA **7.13** ▶ CONFORMÊROS DA NORADRENALINA (7.5).

pode-se observar que, nas quatro conformações antiperiplanares indicadas na Figura 7.14, as duas representadas por **A**, nas quais a hidroxila catecólica em posição meta atua como doador-H realizando ligação intramolecular com o átomo de hidrogênio do grupo hidroxila em posição *para* do sistema catecólico, os pontos farmacofóricos doadores-H

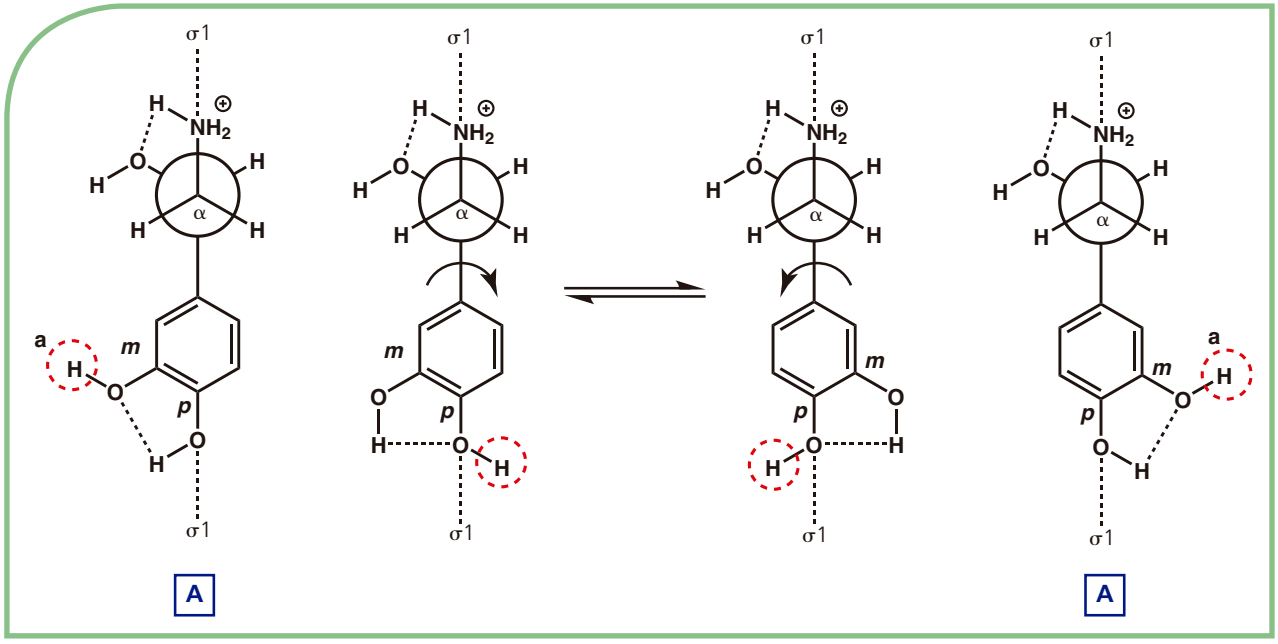


FIGURA **7.14** ▶ CONFORMÊROS ANTIPERIPLANARES DA NORADRENALINA (7.5).

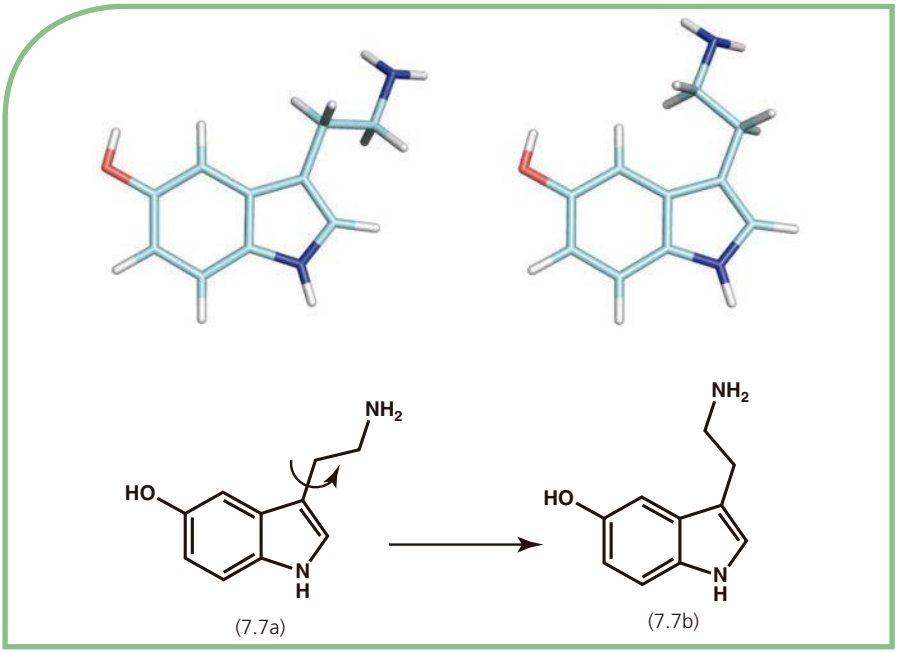


FIGURA **7.15** ▶ VISÃO ESTÉRICA DE DOIS CONFÔRMEROS POSSÍVEIS DA SEROTONINA (7.7) (PYMOL 1.4).

ocupam posições espacialmente distintas. Nitidamente se apresentam como imagens especulares entre si ao nível do sistema catecólico. (Figura 7.14)

A serotonina (7.7) apresenta um comportamento conformacional similar ao da dopamina (7.4), sendo ilustradas na Figura 7.15 duas conformações possíveis da cadeia etilamina.

CONFORMAÇÃO FARMACOFÓRICA E CONFORMAÇÃO BIOATIVA

O estudo conformacional do propranolol (7.8) pode ser realizado analogamente à noradrenalina (7.5), ilustrando os efeitos das interações intramoleculares de subunidades estruturais aliciclícas presentes na molécula de um fármaco na determinação da conformação bioativa e na racionalização de seus efeitos terapêuticos e, particularmente neste caso, na compreensão das razões moleculares da seletividade entre diferentes subtipos de receptores (Figura 7.16).[9]

A cadeia lateral do propranolol (7.8) se caracteriza por apresentar uma função *O*-aril-éter de uma propanolamina secundária β-hidroxilada. Esta cadeia, polifuncionalizada, permite interações entre os grupamentos doadores/aceptores-H, devido à aparente flexibilidade conformacional que possui. Isso favorece a formação de ligações-H intramoleculares, que reduzem a liberdade conformacional, induzindo a conformação do tipo cadeira (**A**), indicada na Figura 7.16, similar àquela adotada pela propanolamina (7.10, Figura 7.17), propriamente dita, em que o átomo de oxigênio da unidade naftoxila de 7.8 funciona como aceptor-H, e a amina secundária terminal, protonada, como doador-H (Figura 7.16).

Entretanto, devido à presença da hidroxila secundária na cadeia do propranolol (7.8) pode-se ter, em analogia à etanolamina (7.9, Figura 7.17), a participação de outra ligação-H, alternativa, envolvendo nesse caso a formação de uma estrutura cíclica de cinco átomos (ligação-H 1,5; Figura 7.17). Em função da natureza básica das aminas secundárias, a cadeia lateral do propranolol (7.8) estará protonada na biofase, favorecendo o caráter doador-H da função terminal.

A análise conformacional do propranolol (7.8) por RMN de ^{1}H evidenciou que o átomo de hidrogênio carbinólico (-C**H**OH) apresentava um deslocamento químico em cam-

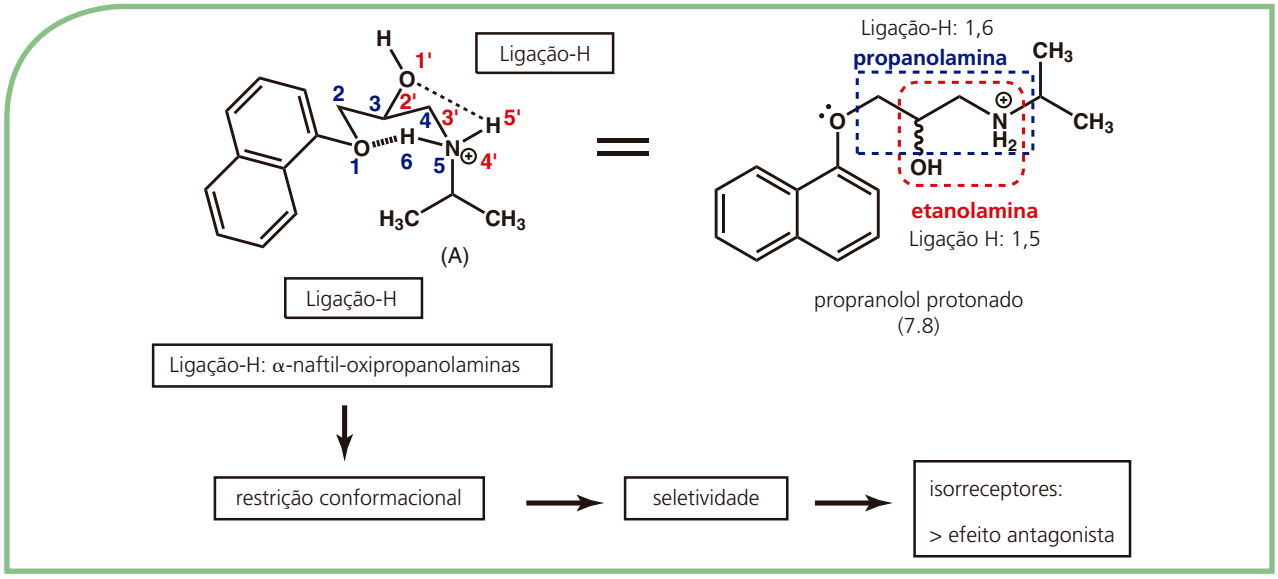


FIGURA **7.16** ▶ CONFORMAÇÃO BIOATIVA DO PROPRANOLOL (7.8).

po anormalmente baixo a δ 4,80 ppm no espectro do cloridrato, enquanto ocorria em δ 4,10 ppm no espectro da base livre. Esses dados experimentais indicam a participação da ligação-H intramolecular na cadeia lateral, o que confirma a predominância do arranjo de seis membros do tipo-cadeira (ligação-H 1,6, Figura 7.17), envolvendo a função amina terminal protonada e o átomo de oxigênio do grupamento naftoxila[10] (Figura 7.16). Esta conformação foi identificada como *conformação bioativa* do propranolol (7.8) e considerada responsável pela seletividade dos receptores β-adrenérgicos para com este fármaco anti-hipertensivo.

Com base nesses resultados pôde-se inferir que a conformação do agonista natural, adrenalina (7.6), nos receptores β-adrenérgicos, é aquela indicada na Figura 7.18, em que, hipoteticamente, em analogia ao propranolol (7.8), deve haver participação de estruturas ciclícas formadas por ligações-H intramoleculares devido à natureza "etanolamina" da cadeia lateral desse neurotransmissor (Figura 7.18).

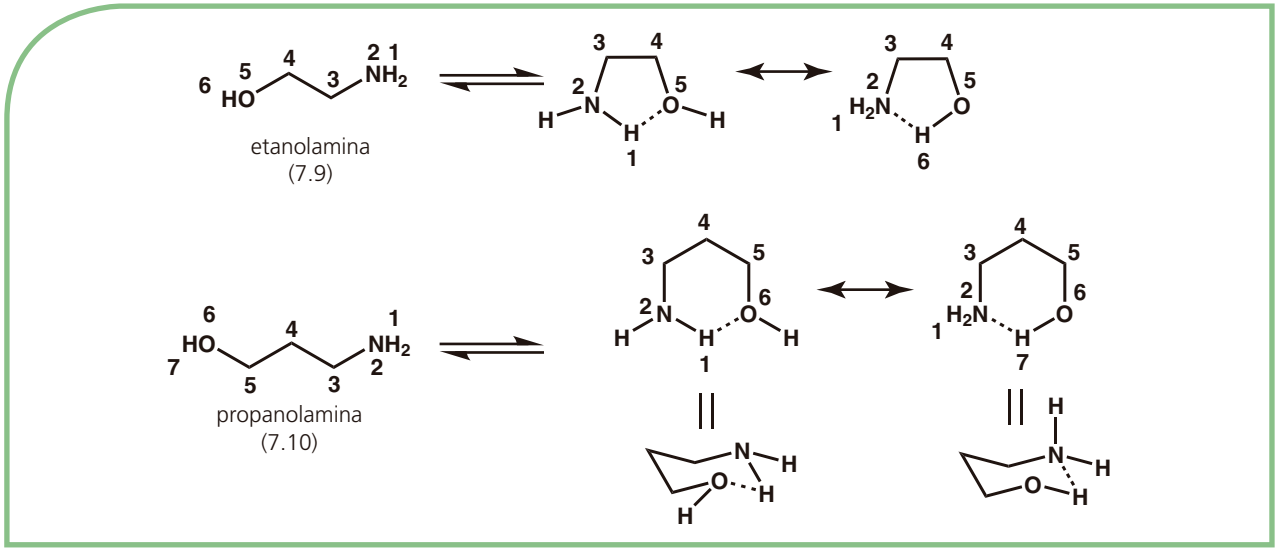


FIGURA **7.17** ▶ CONFORMAÇÕES DOS SISTEMAS ETANOLAMINA (7.9) E PROPANOLAMINA (7.10).

A serotonina (5-HT, 7.7), embora não apresente a cadeia lateral etilamina funcionalizada, também possui diferentes conformações isoenergéticas. Uma estratégia para o estudo da conformação bioativa deste autacoide de efeitos centrais foi descrita pela síntese do derivado ciclíco RU-27849 (7.11), em que a conformação antiperiplanar está *amarrada* por meio de ligação covalente C-C (Figura 7.19). Os resultados dos bioensaios realizados permitiram evidenciar que o subtipo de receptor da serotonina envolvido na resposta farmacológica apresenta complementaridade molecular preferencial por esta conformação.

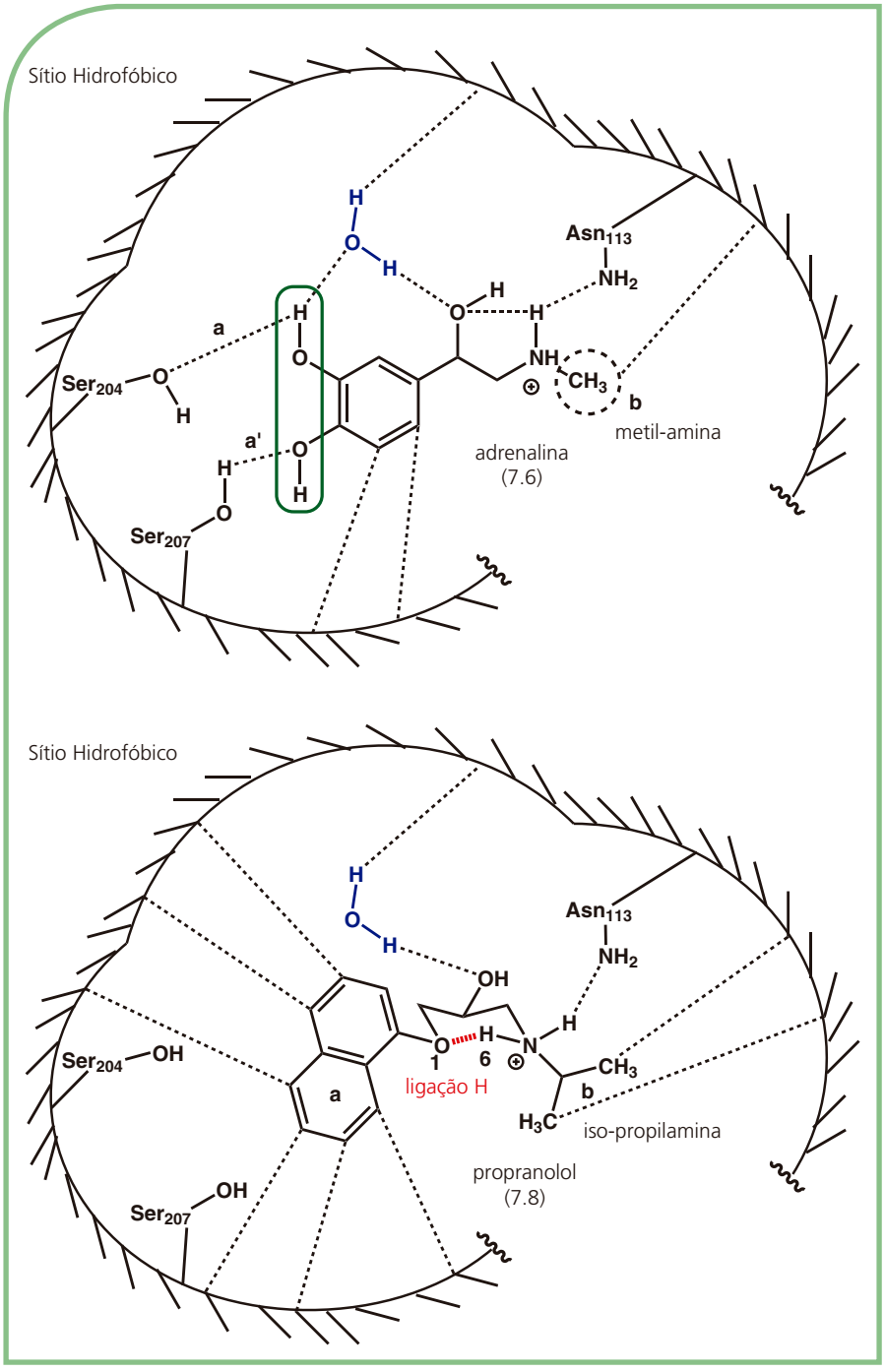


FIGURA **7.18** ▶ MODELO ESQUEMÁTICO DA INTERAÇÃO DO PROPRANOLOL (7.8) E ADRENALINA (7.6) COM RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS.

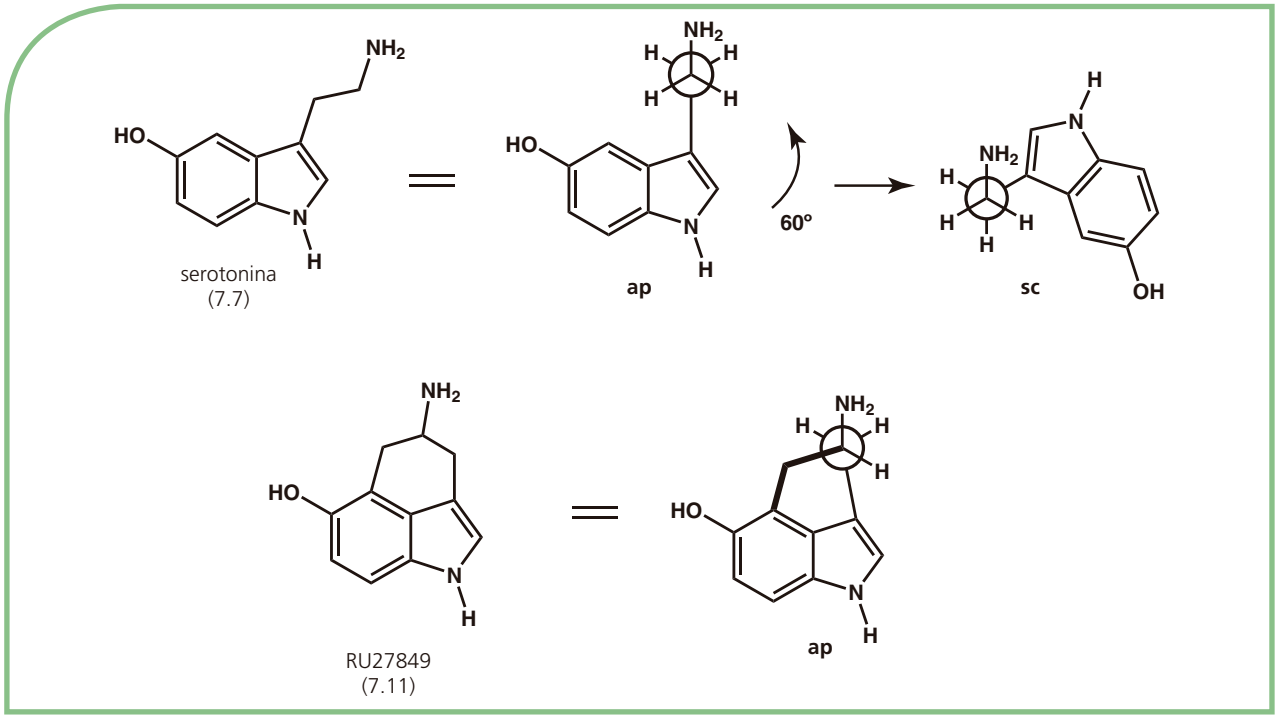


FIGURA **7.19** ▶ CONFÔRMEROS DA SEROTONINA (7.7) E DERIVADO CÍCLICO RU-27849 (7.11).

CONFORMAÇÃO EM SISTEMAS TRICÍCLICOS

Estudos buscando racionalizar a diferença de atividade observada entre os fármacos tioxantônicos, lucantona (7.12) e hicantona (7.13) (Figura 7.20)[11] evidenciaram a importância da análise tridimensional (3D) para o completo conhecimento das razões moleculares da atividade dos fármacos.

Embora estes fármacos esquistossomicidas sejam estruturalmente similares (Figura 7.20), exceto pela presença da hidroxila benzílica na hicantona (7.13), a análise conformacional comparativa entre os dois evidenciou dissimilaridades significativas ao nível do sistema tioxantônico triciclíco, favorecendo na lucantona (7.12) interações entre a função amina e a

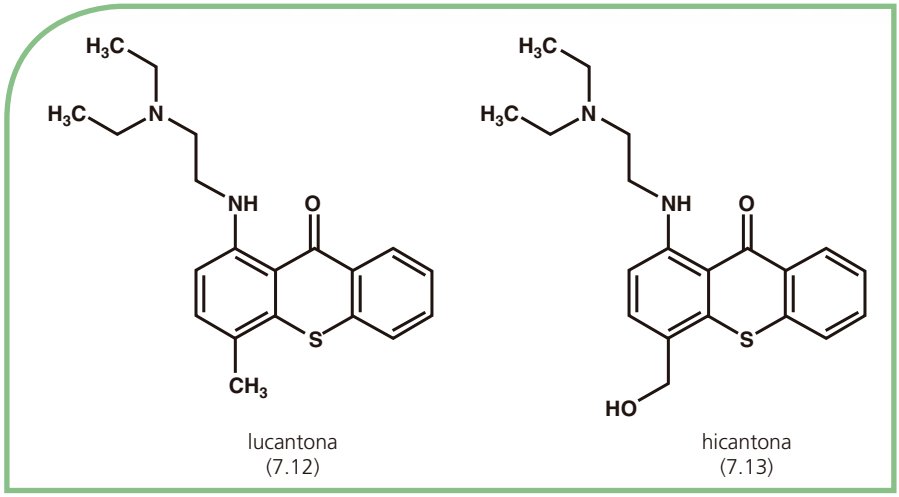


FIGURA **7.20** ▶ ESTRUTURAS DA LUCANTONA (7.12) E DA HICANTONA (7.13).

carbonila cetônica do núcleo tioxantônico. Como consequência, a cadeia lateral etilenodiamina neste fármaco tem maior restrição conformacional que o derivado hidroxilado 7.13.

A Figura 7.21 ilustra as estruturas de antidepressivos tricíclicos e a importância da conformação no reconhecimento pelos receptores. A clorpromazina (7.14) e o clorprotixeno (7.15), fármacos neurolépticos que possuem um sistema tricíclico com ângulo diedro de 25°, enquanto a imipramina (7.16) e maprotilina (7.17), apresentam ângulo de 55-65° em nível da unidade tricíclica.

EFEITOS CONFORMACIONAIS EM NUCLEOSÍDEOS E NA PENICILINA

Entre os antibióticos naturais da classe dos nucleosídeos azola-carboxamidas, isolados de *Streptomyces candidus*, destaca-se a pirazofurina (7.18), que é estruturalmente relacionada à bredinina (7.19), nucleosídeo imidazólico também de origem natural, e à ribavirina (7.20), nucleosídeo triazólico sintético (Figura 7.22).[12]

Esses compostos possuem significantes propriedades antivirais, atuando em viroses DNA e RNA-dependentes. O derivado natural, pirazofurina (7.18), possui propriedades tóxicas atribuídas às características específicas de sua estrutura química C-nucleosídica, particularmente devido a fatores conformacionais que o diferenciam dos demais. Essa substância possui ainda propriedades antitumorais inibindo de maneira eficaz o carcinoma de Walker e apresentando propriedades inibitórias sobre a orotidilato descarboxilase de mamíferos, enzima responsável pela formação de uridina 5-monofosfato, intermediário importante na biossíntese de bases pirimidinícas.

A presença do núcleo pirazólico na pirazofurina (7.18) induz, nesta substância, um caráter lipofílico superior à bredinina (7.19) e à ribavirina (7.20), devido à maior densidade eletrônica do anel pirazólico com pKa = 6,7 e aos aspectos conformacionais desta substância que não permitem, a exemplo dos outros dois antibióticos nucleosídicos 7.19 e 7.20, a formação de ligações-H intramoleculares envolvendo os substituintes polares

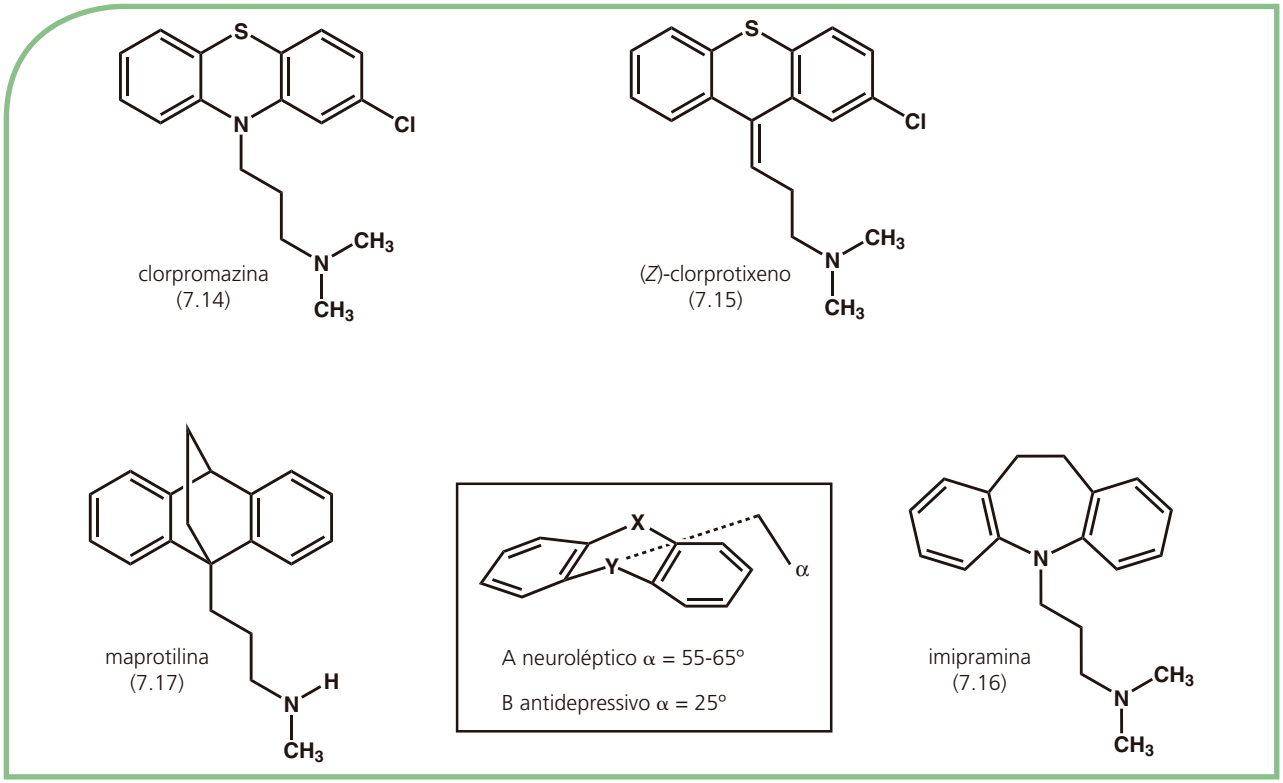
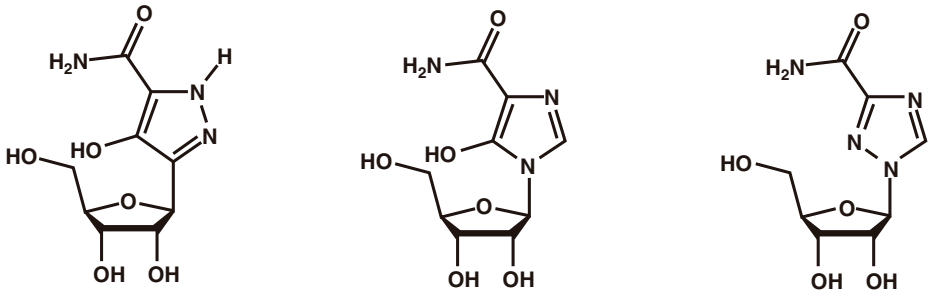


FIGURA **7.21** ▶ EFEITO CONFORMACIONAL NA ATIVIDADE DE FÁRMACOS NEUROATIVOS.



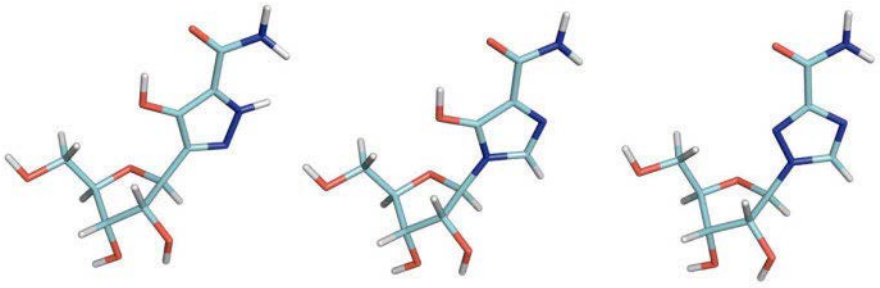


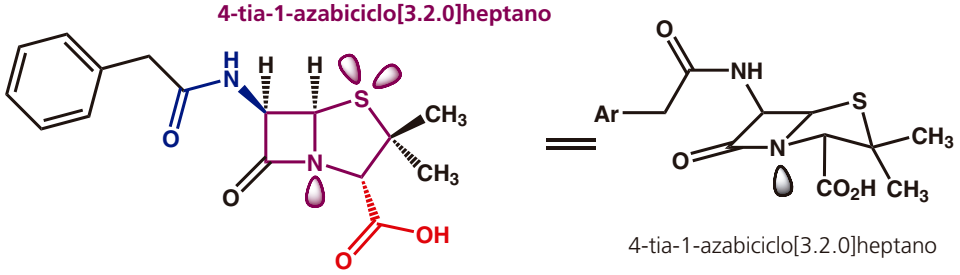
FIGURA **7.22** ▶ VISÃO ESTÉRICA DOS DERIVADOS ANTIVIRAIS PIRAZOFURINA (7.18, **A**), BREDININA (7.19, **B**) E RIBAVIRINA (7.20, **C**) (PYMOL 1.4).

e os sítios aceptores-H do anel heterocíclico (Figura 7.22). Por exemplo, na bredinina (7.19), a forma enólica do substituinte em C-5 permite a formação de ligações-H intramoleculares com o grupamento carboxamida em C-4. Na ribavirina (7.20), a natureza triazólica do anel heterocíclico favorece a formação de ligação-H do **N-2** com a hidroxila primária da unidade osídica e com o **NH** do grupamento carboxamida. Este derivado nucleosídico é o mais tolerado como antiviral, sendo, entre os três ilustrados, o único que possui ligações-H envolvendo o sítio de fosforilação, *in vivo*, pelas quinases virais, levando à formação do nucleotídeo trifosfatado, forma bioativa da ribavarina (7.20). Esses resultados sugerem que a participação da hidroxila primária da unidade osídica, sítio da fosforilação enzimática pelas quinases virais, na ligação-H, atuando como doador-H, favorece a etapa de fosforilação enzimática *vis-à-vis* os isósteros 7.18 e 7.19.

Aspectos conformacionais relevantes foram identificados na penicilina-G (7.21) que, em função da geometria dos anéis do sistema 4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano, possui a junção com estereoquímica relativa *cis* (Figura 7.23). Graças aos estudos conformacionais realizados, foi possível explorar a configuração β da cadeia lateral benzilamida para se obter novos antibióticos β-lactâmicos estáveis frente à β-lactamase, enzima proteolítica presente em cepas resistentes à penicilina, que hidrolisa regiosseletivamente a função farmacofórica amida cíclica. Nestes derivados mais estáveis à ação de β-lactamases, por exemplo a meticilina (7.22), a oxacilina (7.23) e a dicloxacilina (7.24),[13] a introdução de substituintes mais volumosos ligados ao grupamento amida da cadeia lateral contribui para dificultar estericamente o acesso do resíduo de aminoácido nucleofílico da enzima hidrolítica sobre o anel β-lactâmico (Figura 7.24).

EFEITO DO SUBSTITUINTE ORTO (EFEITO-*ORTO*)

A conformação de uma molécula é significativamente influenciada pelo efeito de grupos funcionais próximos, particularmente quando envolvem interações estéricas que alteram a estabilidade de diversos conformêros. Esta influência estérica é notável quando o efeito-*-orto* opera.



penicilina G
(7.21)

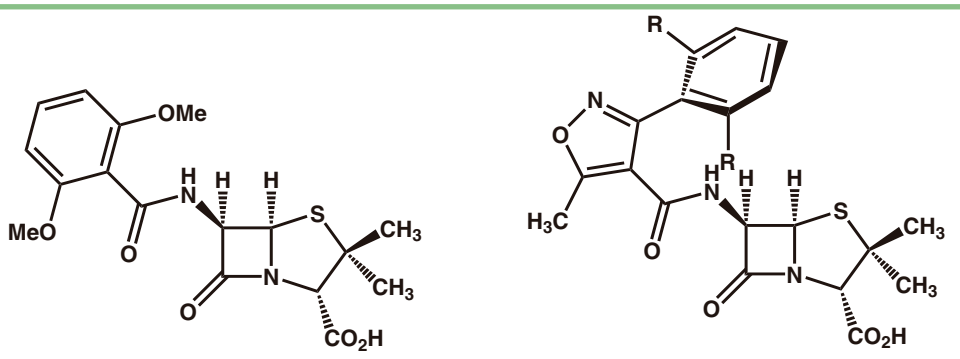
FIGURA **7.23** ▶ ESTRUTURA DA PENICILINA-G (7.21) ILUSTRANDO A CONFORMAÇÃO *CIS* DO SISTEMA 4-TIA-1-AZABICICLO[3.2.0] HEPTANO.

O EXEMPLO DA CLONIDINA (7.25)

A clonidina (7.25, Catapres®) é um exemplo ilustrativo da importância do efeito-*orto* no equilíbrio conformacional.[14] Esta substância imidazolidínica funcionalizada, com importantes propriedades anti-hipertensivas, foi desenvolvida pelos laboratórios da Boehringer Ing., em 1965, como um agonista α_2-adrenérgico. Sua estrutura se caracteriza por possuir a subunidade imidazolidina ligada a um resíduo aza-estireno *orto*-diclorado (Figura 7.25).

O estudo da relação entre a estrutura química da clonidina (7.25) e a atividade anti-hipertensiva (SAR) evidenciou uma ED_{50} 30 vezes maior para o regioisômero *meta, para*-diclorado (7.26, Figura 7.26). Esses resultados foram racionalizados como função dos aspectos conformacionais típicos da clonidina (7.25), em função da presença dos substituintes *orto*-dicloro, ausentes no regioisômero estudado, que possui, a princípio, as mesmas propriedades físico-químicas como coeficiente de partição (Log P = 1,6).

Estudo conformacional minucioso da clonidina (7.25, pKa = 8,2) evidenciou que, por sua natureza estrutural, esta substância pode apresentar aza-tautomeria, conforme ilustrado na Figura 7.27, em que os dois tautômeros (***a***) e (***a'***) da forma imínica *endocíclica* favorecem a formação de ligações-H intramoleculares envolvendo os átomos de N**H** anilínico e *orto*-cloro, introduzindo características conformacionais ausentes no *meta, para*-regio-isômero (7.26, Figura 7.26) estudado. Na forma *exo*-imínica, a clonidina (7.25) possui o anel aromático *orto*-diclorado em plano distinto do sistema imidazolidínico, com ângulo de cerca de 75°, conforme indicaram estudos de cristalografia de raios X (Figura 7.25), provavelmente como recurso conformacional capaz de minimizar interações eletrônicas desfavoráveis entre o átomo *orto*-cloro e os elétrons não ligantes do nitrogênio imínico.



meticilina
(7.22)

oxacilina (7.23) R = H
dicloxacilina (7.24) R = Cl

FIGURA **7.24** ▶ EXEMPLOS DE PENICILINAS RESISTENTES À AÇÃO DE β-LACTAMASES.

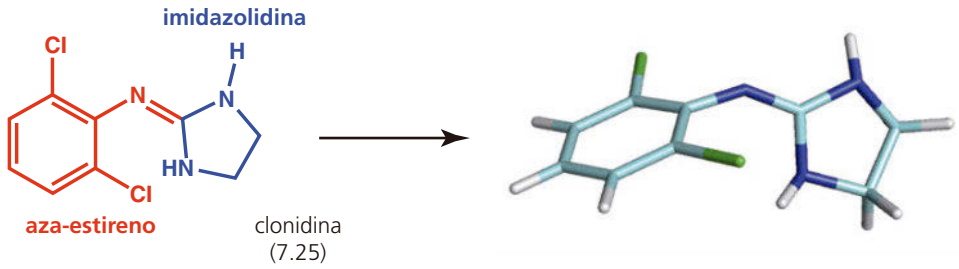
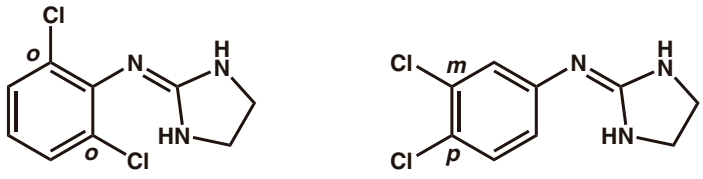


FIGURA **7.25** ▶ VISÃO ESTÉRICA DA CLONIDINA (7.25). (PYMOL 1.4).



Atividade hipotensora	clonidina	*meta-para*-regioisômero
ED_{50}	0,1 mg/Kg	3,0 mg/Kg

FIGURA **7.26** ▶ ATIVIDADE HIPOTENSORA DA CLONIDINA (7.25) E SEU REGIOISÔMERO (7.26).

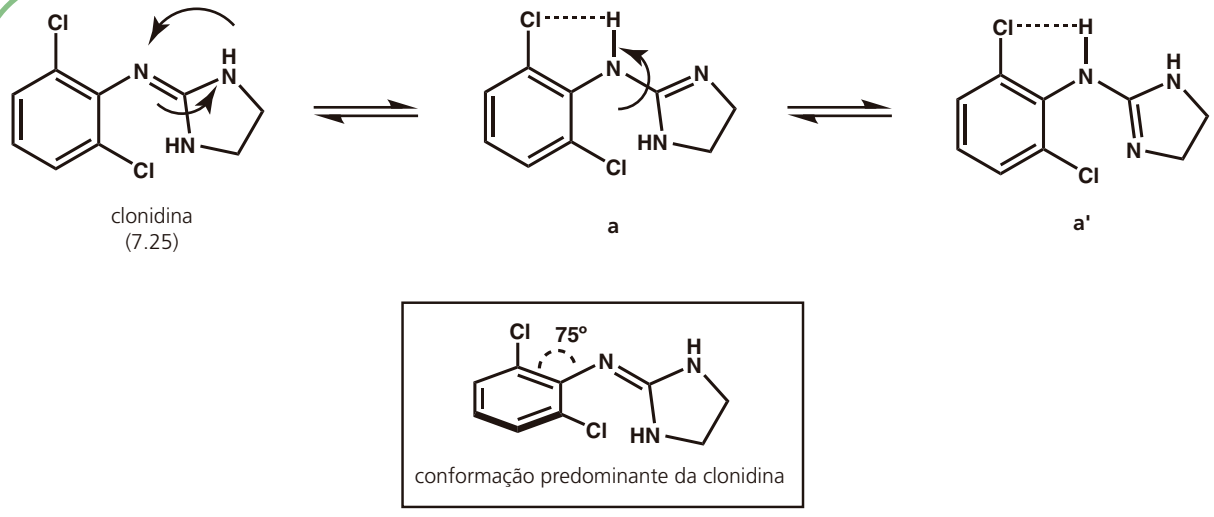


FIGURA **7.27** ▶ CONFORMAÇÃO PREDOMINANTE E TAUTÔMEROS DA CLONIDINA (7.25).

Estudos com o análogo mono-*orto*-clorado (7.27, Figura 7.28) confirmaram tais observações, uma vez que este composto foi menos ativo que a clonidina (7.25), com potência similar àquela observada para o isômero *meta*-*para*-diclorado (7.26). Devido à presença de apenas um *orto*-substituinte no anel benzênico, o composto (7.27) não tem favorecida a conformação "torcida", não coplanar característica da clonidina (7.25) e, provavelmente, responsável por seu perfil de atividade.

Considerando-se o pKa da clonidina (7.25), sua forma protonada é predominante na biofase, o que pode contribuir para a maior estabilidade da conformação "torcida". Estudos de modelagem molecular desta conformação indicaram uma distância de cerca de 5,1 Å entre os átomos de nitrogênio do sistema imidazolidínico e o centro de massas do anel aromático, similar àquela observada nas ariletilaminas de conformação estendida (p. ex., noradrenalina 7.5), agonistas naturais dos receptores α-adrenérgicos (Figura 7.29).

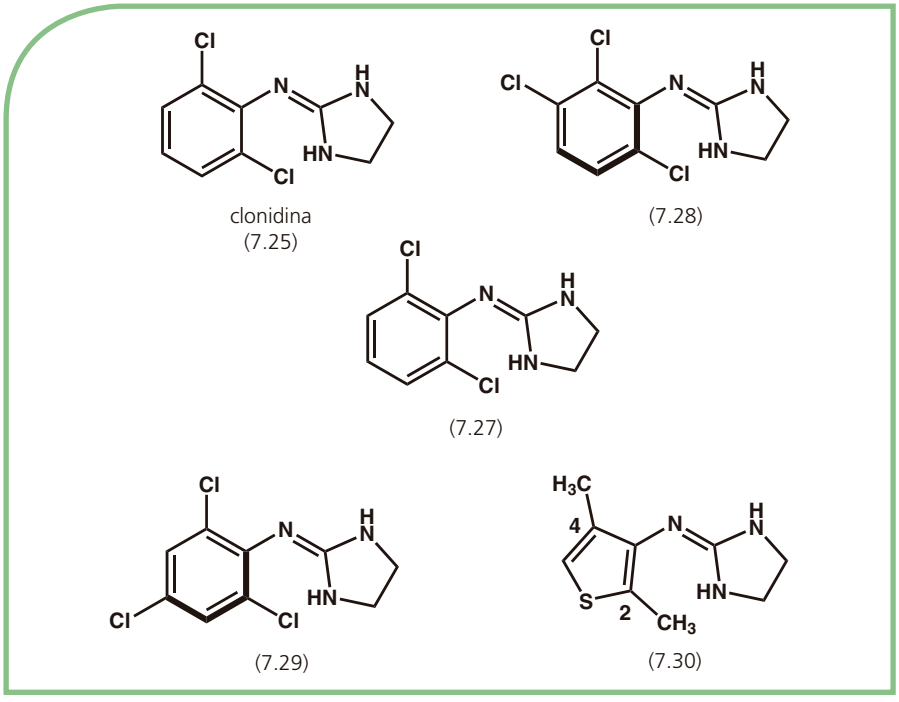


FIGURA **7.28** ▶ EXEMPLOS DE ANÁLOGOS DA CLONIDINA (7.25).

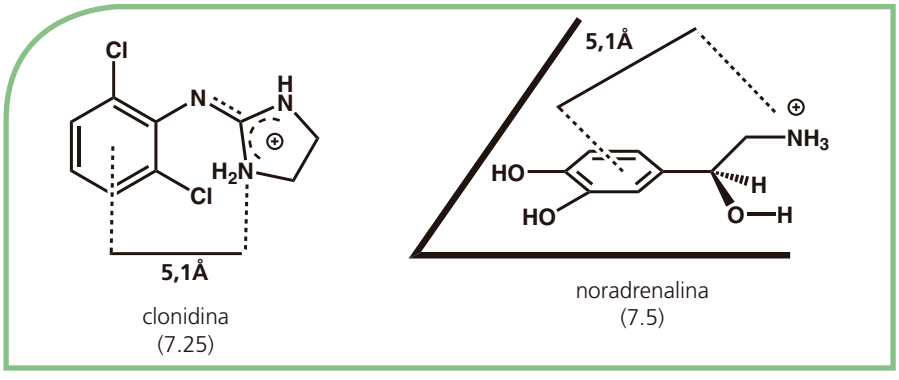


FIGURA **7.29** ▶ DISTÂNCIA ENTRE O CENTRO DO ANEL CATECÓLICO E A FUNÇÃO AMINA TERMINAL NA NORADRENALINA (7.5) SIMILAR À OBSERVADA NA CLONIDINA (7.25).

Os análogos triclorados (7.28) e (7.29) e o isóstero tiofênico 2,4-disubstituído (7.30) (Figura 7.28) mostraram-se ativos, confirmando a hipótese de que o duplo efeito-*orto* que opera na clonidina (7.25), presente também nesses análogos ativos, é responsável pela indução da *conformação bioativa,* responsável pela maior afinidade do fármaco pelos receptores α-adrenérgicos.

O análogo com o anel imidazolidínico aberto (7.31, *seco*clonidina, Figura 7.30) apresentou o mesmo perfil de atividade da clonidina (7.25), mas significativamente menos potente, em razão dos aspectos conformacionais ilustrados na Figura 7.27. Neste derivado (7.31), a forma imínica, aza-estirênica, essencial à atividade, parece ser desfavorecida, uma vez que no tautômero (**b**, Figura 7.30) pode haver participação de ligação-H entre o grupamento **NH** ligado ao anel aromático e o átomo *orto*-cloro envolvendo a formação de um *pseudo*ciclo de cinco átomos.

Ademais, neste análogo (7.31), o ângulo da conformação "torcida" da forma imínica, aza-estirênica, é reduzido, o que compromete seu reconhecimento molecular e, portanto, a atividade. O mesmo comportamento conformacional ocorre na carbaclonidina (7.32, apraclonidina, Figura 7.31), na qual o átomo de nitrogênio do sistema guanidínico, envolvido no anel imidazolidínico, foi substituído por um átomo de carbono, alterando seus efeitos conformacionais em relação à clonidina (7.25), o que resulta em importantes reflexos no perfil de atividade demonstrada.

DERIVADOS N-ACILIDRAZÔNICOS (NAH)

Um segundo exemplo ilustrativo da importância do efeito-*orto* pode ser visto na série de derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.[15] Nesses derivados (p. ex., 7.33, Figura 7.32), a participação do efeito-*orto* contribui para a formação de ligação-H intramolecular entre o substituinte *orto*-cloro e o **NH** amídico, doador–H, presente na função NAH do composto 7.33 (Figura 7.32), conforme evidenciado por estudos de modelagem molecular. Consequentemente, este derivado (7.33) apresenta um maior grau de restrição conformacional na cadeia acilidrazônica, ausente no regioisômero *para*-cloro substituído (7.34) que apresentou menor atividade analgésica e anti-inflamatória.[16,17]

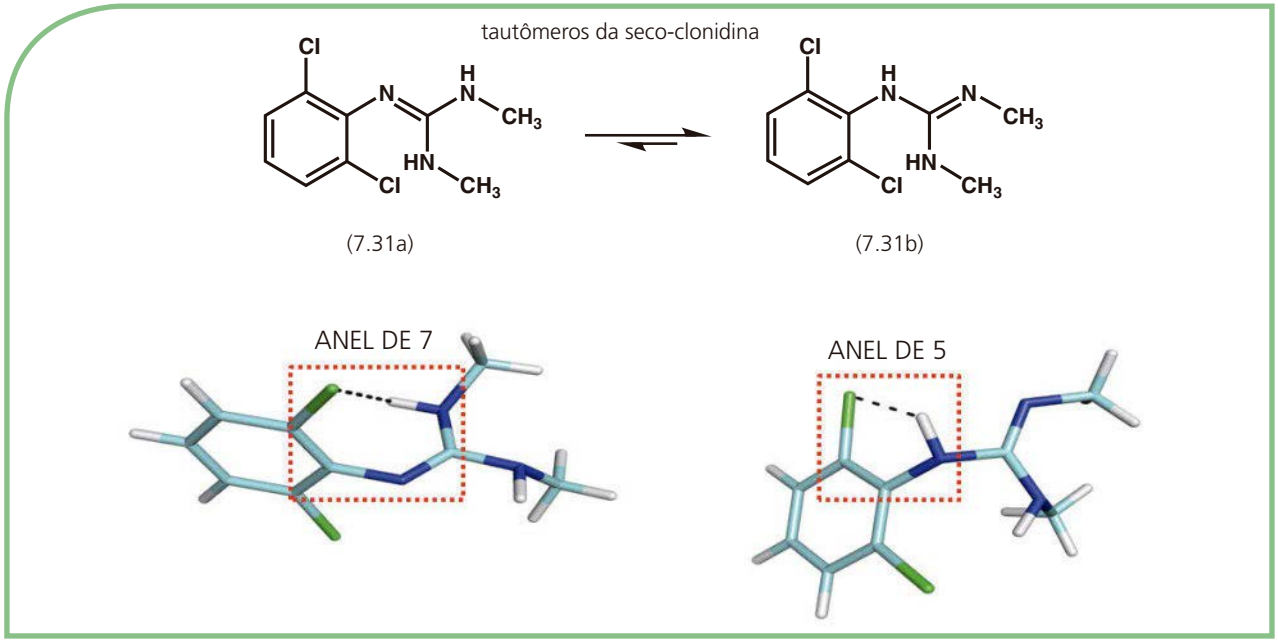
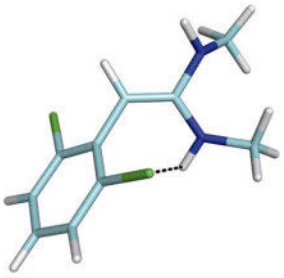
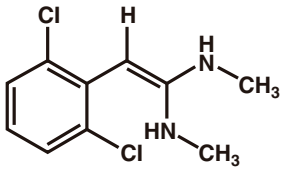


FIGURA **7.30** ▶ TAUTOMERIA E VISÃO ESTÉRICA DA SECOCLONIDINA (7.31, À ESQUERDA) E SEU TAUTÔMERO, INDICANDO, EM VERMELHO, AS LIGAÇÕES-H INTRAMOLECULARES ENTRE UM ÁTOMO *ORTO*-CLORO E O H AMINÍCO (PYMOL 1.4).

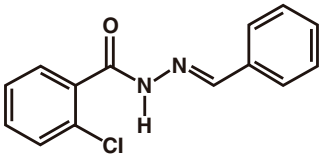




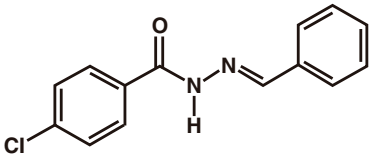
carbaclonidina
(7.32)

FIGURA **7.31** ▶ ESTRUTURA 2D E VISÃO ESTÉRICA DA CARBACLONIDINA (7.32, APRACLONIDINA), INDICANDO EM TRACEJADO PRETO A LIGAÇÃO-H ENTRE O *ORTO*-CLORO E O ÁTOMO DE HIDROGÊNIO AMINÍCO (PYMOL 1.4).

Um exemplo do efeito-*orto* do grupamento metila em derivados NAH foi identificado no LASSBio da UFRJ (Figura 7.33). Os compostos 7.35 e LASSBio-1083 (7.36), adotam conformações induzidas pela presença na metila em *orto*, embora tenham sistemas heterocíclicos distintos na subunidade acila. Neste último caso, um equilíbrio entre as conformações *anti* e *sin* ao nível da ligação amida da função *N*-acilidrazona pode ser claramente evidenciada em solução, por meio do uso de diferentes técnicas de ressonância magnética nuclear.[18] Ademais, a contribuição do grupamento metila em *orto* pôde ser confirmado pela análise comparativa com a distribuição de confôrmeros do derivado *N*--acilidrazônico LASSBio-123 (7.37), em que apenas o confômero *anti* foi evidenciado por RMN e estudos de difração de raios X.[19]



orto-cloro NAH (7.33)



para-cloro NAH (7.34)

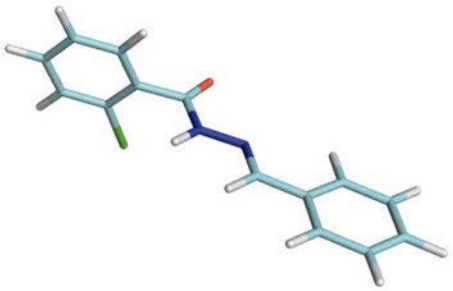


FIGURA **7.32** ▶ ESTRUTURA 2D DOS DERIVADOS NAH ISOMÉRICOS **7.33** E **7.34**. VISÃO ESTÉRICA DO EFEITO-*ORTO* NO DERIVADO *N*-ACILIDRAZÔNICO **7.33** (PYMOL 1.4).

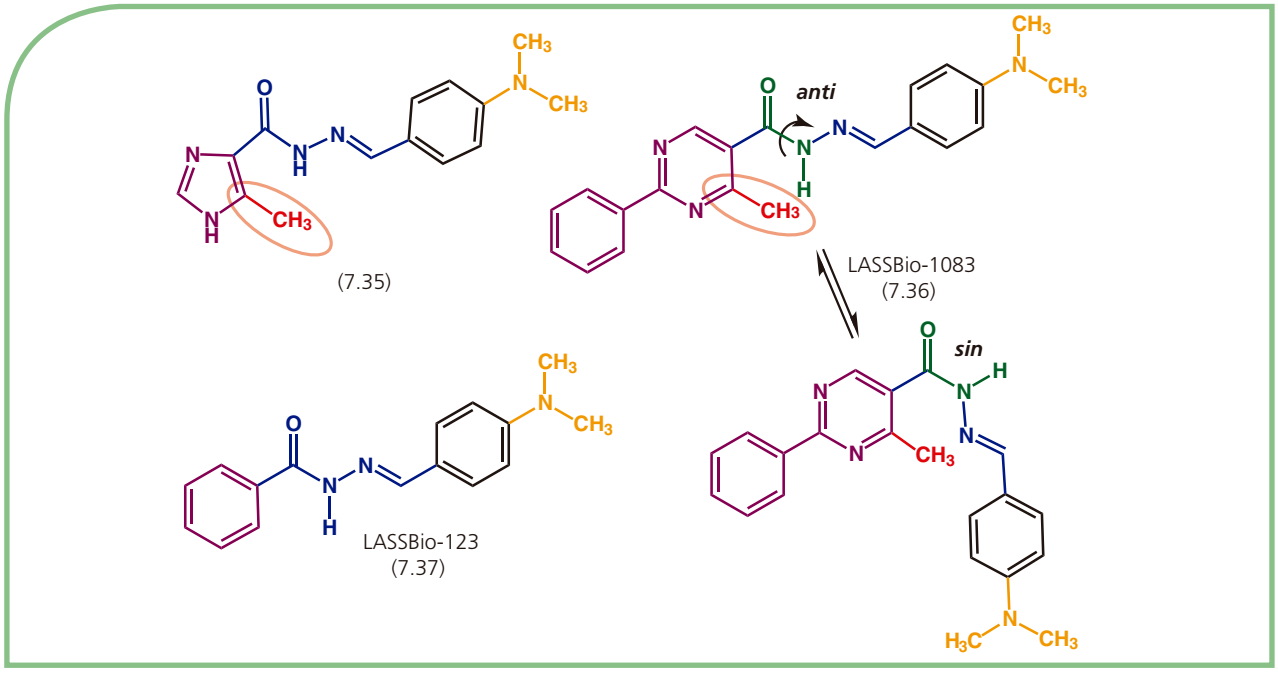


FIGURA **7.33** ▶ EFEITO-*ORTO* DO GRUPO METILA NA DISTRIBUIÇÃO DE CONFÔRMEROS DE DERIVADOS *N*-ACILIDRAZÔNICOS, POR EXEMPLO, LASSBio-1083 (7.36).

DERIVADOS PIRAZOLONA-QUINOLÍNICOS

O mesmo tipo de comportamento conformacional, provocado pelo efeito-*orto*, explica a diferença de afinidade apresentada pelos ligantes pirazolona-quinolínicos de receptores gabaérgicos (7.38-7.40, Figura 7.34). Observou-se nesses compostos regioisoméricos (7.38-7.40) diferentes níveis de afinidade *in vitro* (Figura 7.34), em função do padrão de substituição do anel *N*-fenílico da subunidade pirazolônica.[20,21]

O isômero *para*-clorado (7.38) foi o melhor ligante da série, apresentando Ki = 0,56 nM, enquanto a menor afinidade foi determinada para o isômero *orto*-clorado (7.40) (Ki = 70 nM) (Figura 7.34). Essas observações experimentais foram racionalizadas como resultado da perda da conformação ideal ao reconhecimento molecular do isômero *orto*-substituido (7.40), cujo confôrmero mais estável resulta da descoplanarização do anel fenila-clorado com o núcleo pirazolônico, predominando a conformação "torcida", capaz de aliviar as interações estereoeletrônicas desestabilizantes provocadas pela relação *peri-planar* que existe entre o átomo de *orto*-cloro do anel benzênico, a carbonila e o átomo de nitrogênio do anel pirazolônico neste derivado (Figura 7.34), pelos receptores benzo-diazepínicos, isto é, sobre os sítios de modulação alostérica sobre os receptores $GABA_A$.

Recentemente, Huang e colaboradores[22] desenvolveram um modelo topográfico 3D para o receptor benzodiazepínico (BDZ), no qual evidenciaram as formas prototrópicas possíveis do resíduo His-102, aceptor ou doador-H, em função do ligante bioensaiado (p. ex., 7.38 e 7.41), conferindo propriedades ambidentes ao sítio H2/A3 do farmacóforo proposto (Figura 7.35).

Esses estudos confirmaram a natureza desfavorável do efeito-*orto* na interação do ligante com o receptor, conforme observado para o derivado (7.40), e indicaram que na classe de ligantes do tipo CGS-9896 (7.38) o ceto-tautômero predomina sobre os outros tautômeros possíveis, por exemplo, enol- e aza-tautômero (Figura 7.36). Cabe destacar que a simples prototropia possível nesta classe de sistema heterotricíclico não prejudica-

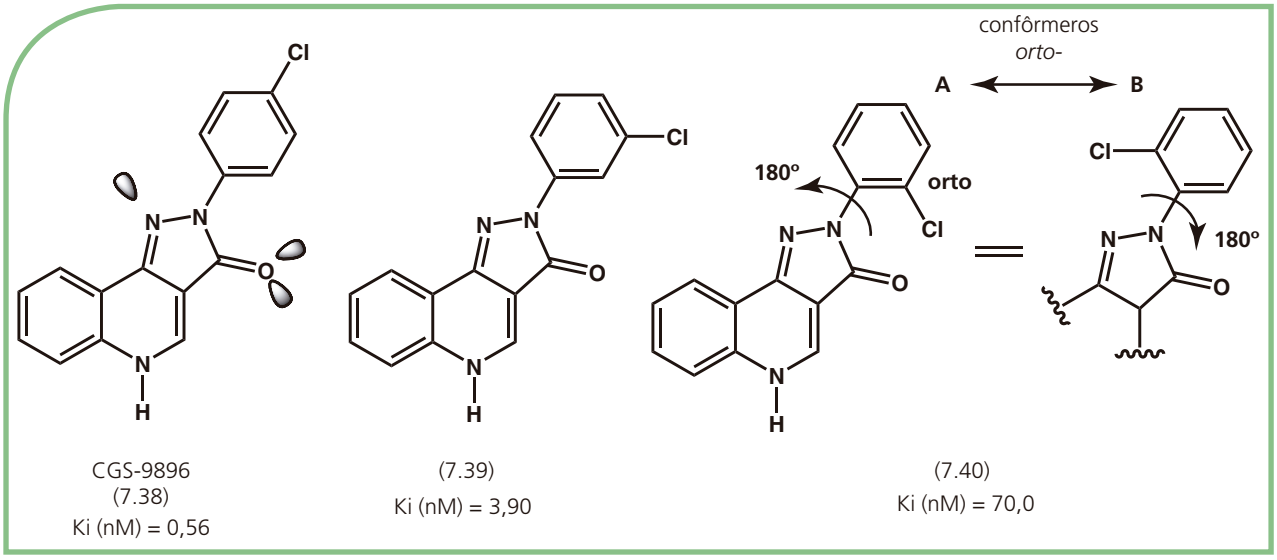


FIGURA **7.34** ▶ IMPORTÂNCIA DO EFEITO-*ORTO* NA ATIVIDADE DE LIGANTES DE RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS.

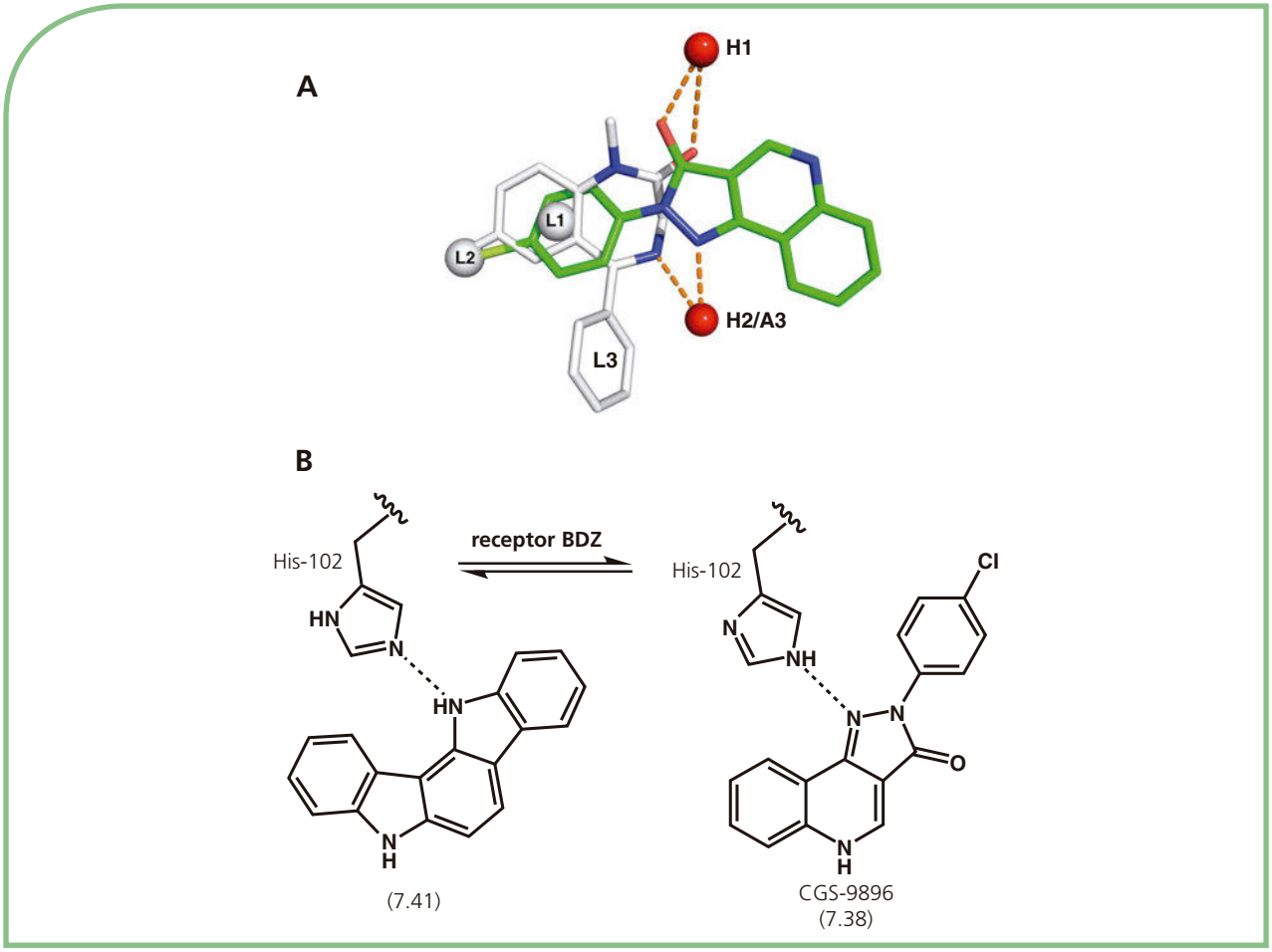


FIGURA **7.35** ▶ A) ESQUEMA DOS SÍTIOS FARMACOFÓRICOS DO MODELO TOPOGRÁFICO 3D DO RECEPTOR BENZODIAZEPÍNICO DE COOK E COLABORADORES.[14] O DIAZEPAM É REPRESENTADO EM BRANCO E O DERIVADO **7.38,** EM VERDE. B) PARTICIPAÇÃO DO RESÍDUO DE HIS-102 NO CARÁTER AMBIDENTE DO SÍTIO H2/A3 DO RECEPTOR BENZODIAZEPÍNICO.

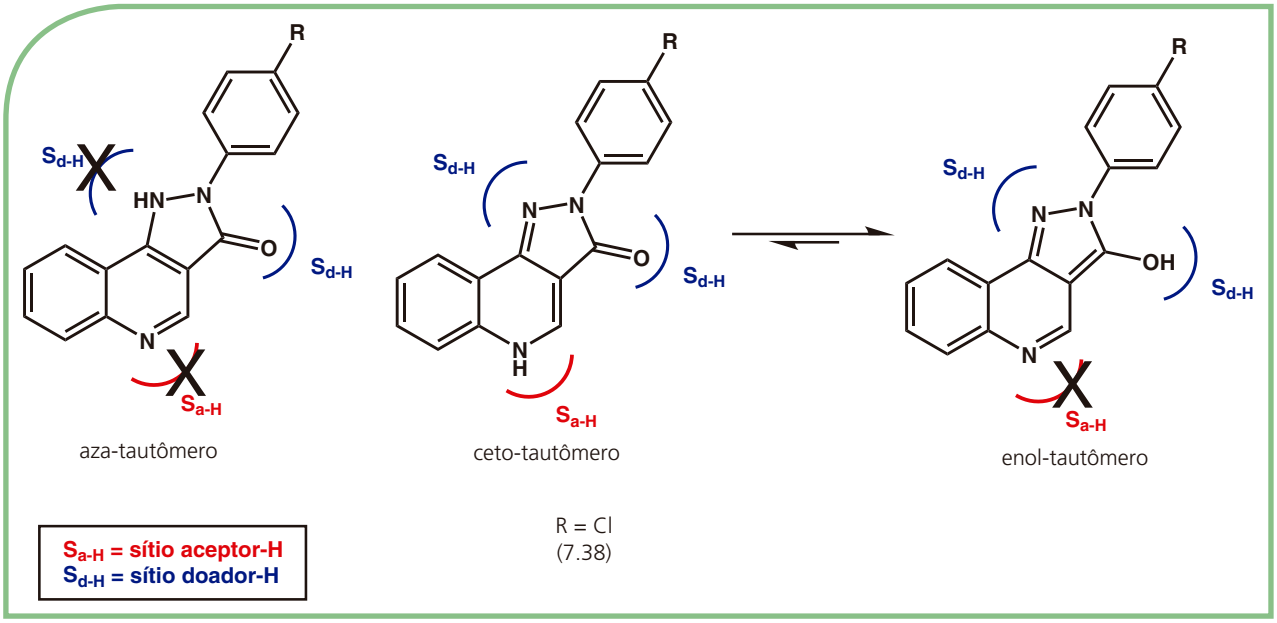


FIGURA **7.36** ▶ TAUTÔMEROS DO SISTEMA PIRAZOLONA-QUINOLINA, BIOLIGANTES DO RECEPTOR BENZODIAZEPÍNICO.

ria a interação com o sítio farmacofórico H2/A3, visto o caráter tautomérico evidenciado para a His-102, mas alteraria o caráter doador/aceptor-H nos sítios de interação, correspondendo ao átomo de nitrogênio quinolínico e ao próprio átomo de oxigênio do anel pirazolônico, presentes nesta série de ligantes (Figura 7.36).

NA LIDOCAÍNA (7.42)

O estudo da conformação da lidocaína (7.42), fármaco antiarrítmico cinquentenário, com atuação aparentemente ao nível de receptores celulares envolvidos com canais de sódio e originalmente desenvolvido como anestésico, permitiu a racionalização dos fatores estruturais responsáveis pela estabilidade metabólica deste fármaco (Figura 7.37).

A lidocaína (7.42) se originou a partir da cocaína (7.43), que por sucessivas modificações moleculares levou à identificação da eucaína (7.44). *Simplificação molecular,** posterior, permitiu a identificação das propriedades anestésicas da procaína (7.45), que por troca isostérica clássica** do éster deste anestésico, pela função amida, conduziu aos derivados classificados como benzamidas, representados pela procainamida (7.46), cujo retroisóstero conduziu, finalmente, à lidocaína (7.42).

A presença dos grupamentos bis-*orto*-metila neste fármaco (7.42) introduz uma "torção" conformacional no plano do anel benzênico em relação à cadeia lateral, suficiente para induzir uma "proteção" estérica eficiente à ação das amidases plasmáticas, enzimas capazes de hidrolisar no compartimento sanguíneo as ligações amídicas presente nos fármacos. Como resultado desta "proteção" estérica ao metabolismo enzimático provocada pelo duplo efeito-*orto* dos grupos metila, a lidocaína (7.42), absorvida pela derme, quando empregada originalmente como anestésico local, pôde ter suas propriedades antiarrítmicas reconhecidas. Ademais, a lidocaína (7.42) sofre metabolização hepática predominante, levando à bioformação dos metabólitos (**a**) e (**b**), ilustrados na Figura 7.37.

NA MINAPRINA (7.47)

A minaprina (7.47), derivado arilpiridazínico descoberto por Camille George Wermuth[23] em 1983, adota a conformação necessária ao seu reconhecimento pelos receptores mus-

* Esta estratégia de desenho ou modificação molecular de protótipos será estudada no Capítulo 10.

** Esta estratégia de desenho ou modificação molecular de protótipos será estudada no Capítulo 8.

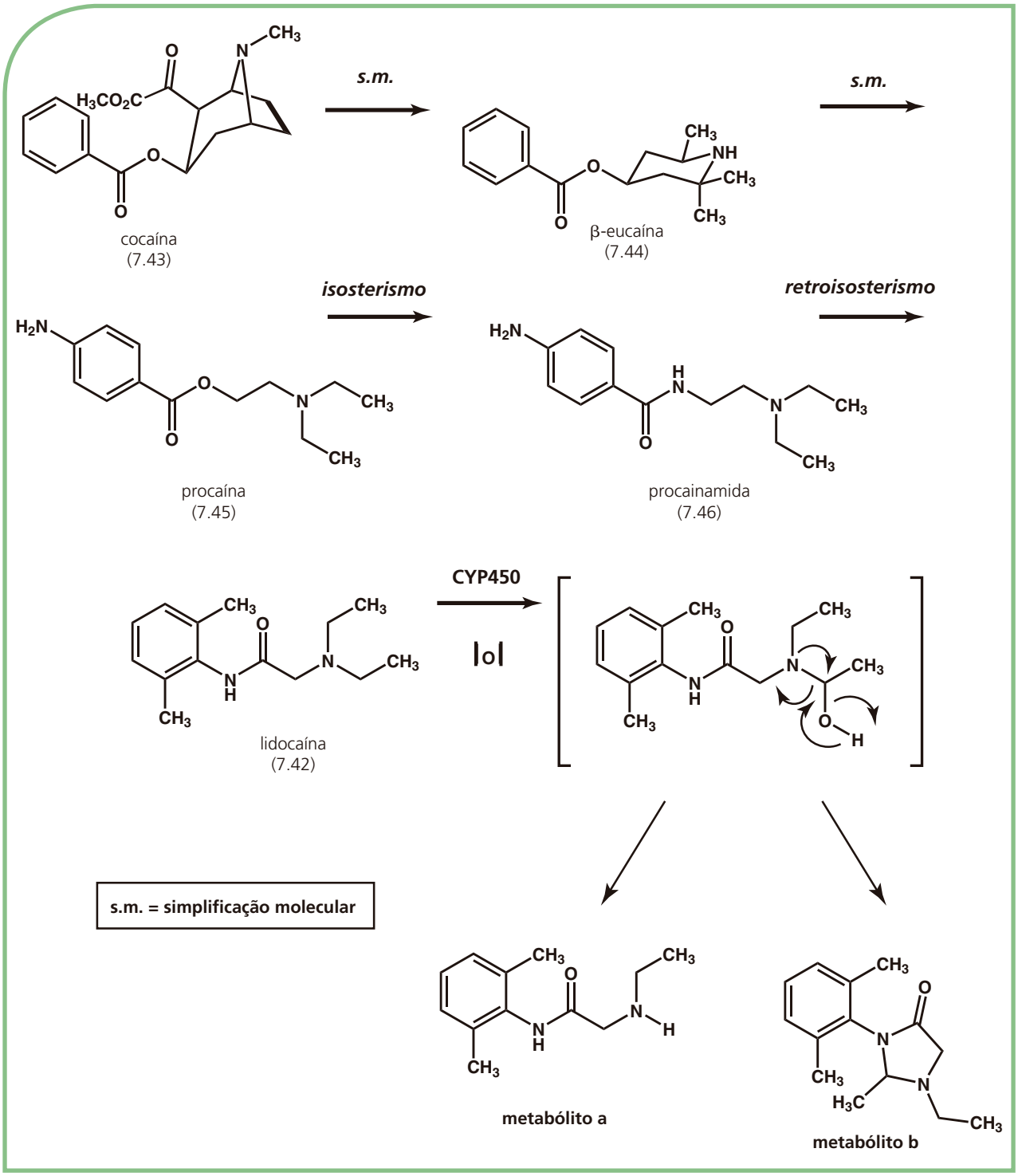


FIGURA **7.37** ▶ GÊNESE E METABÓLITOS DA LIDOCAÍNA (7.42).

carínicos da acetilcolina (mAChR), devido à presença do grupamento *orto*-metila, no anel piridazínico, substituído também pela cadeia etilamina modificada deste agente psicotrópico (Figura 7.38).

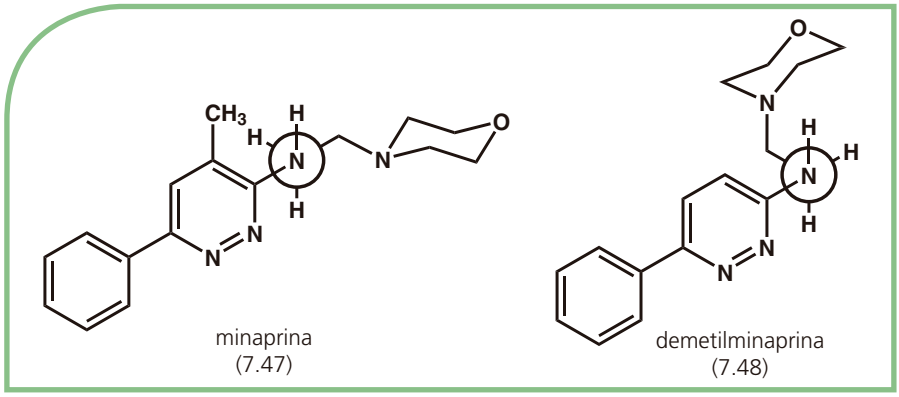


FIGURA **7.38** ▶ CONFORMAÇÕES DA MINAPRINA (7.47) E DEMETILMINAPRINA (7.48).

Estudos conformacionais da minaprina (7.47) evidenciaram que, no derivado desmetilado (7.48), a cadeia etilamina modificada adota arranjo distinto daquele predominante na minaprina, evidenciando a participação do efeito-*orto* provocado pelo grupamento metila em favor do arranjo conformacional necessário à atividade (Figura 7.38). A presença da metila orienta a conformação da cadeia etilamina modificada, que observa uma distância de 5,22 Å (Figura 7.39) entre os átomos de nitrogênio do anel piridazínico, vizinho à cadeia lateral, e o centro do anel morfolínico terminal. Nessa conformação bioativa, a minaprina (7.47) possui uma distância similar (5,22 Å) àquela observada para a ACh (5,16 Å), o que favorece seu reconhecimento pelos receptores mAChR.

A avaliação farmacológica do derivado desmetilado (7.48) comprovou esta hipótese. A substância mostrou-se cerca de 10 vezes menos ativa que a minaprina (7.47) nos bioensaios comparativos realizados. Ademais, Wermuth e colaboradores sintetizaram o derivado *orto*-hidroximinaprina (7.49) e *orto*-hidroxidemetilminaprina (7.50), de forma a investigar as consequências conformacionais possíveis de um segundo efeito-*orto* nessas substâncias. Nesse caso, o segundo efeito-*orto* envolve um substituinte polar no anel benzênico. Esses autores observaram que a atividade foi potencializada no análogo da minaprina *orto*-hidroxilado (7.49), devido às ligações-H intramoleculares envolvendo o substituinte hidroxila e o átomo de nitrogênio em posição-*peri* do sistema piridazínico, com consequências conformacionais favoráveis à atividade (Figura 7.40). Todavia, a introdução da *orto*-hidroxila no derivado desmetilado (7.50) não alterou seu perfil neurofarmacológico, embora o mesmo tipo de efeito-*orto* ocorra. Os resultados indicaram que o caráter farmacofórico da cadeia etilamina modificada é dependente da conformação adotada, regida pelo substituinte me-

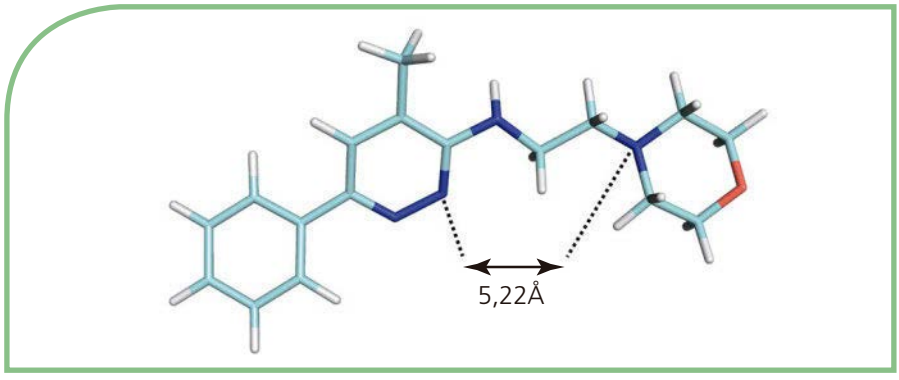


FIGURA **7.39** ▶ CONFORMAÇÃO BIOATIVA DA MINAPRINA (7.47) (PYMOL 1.4).

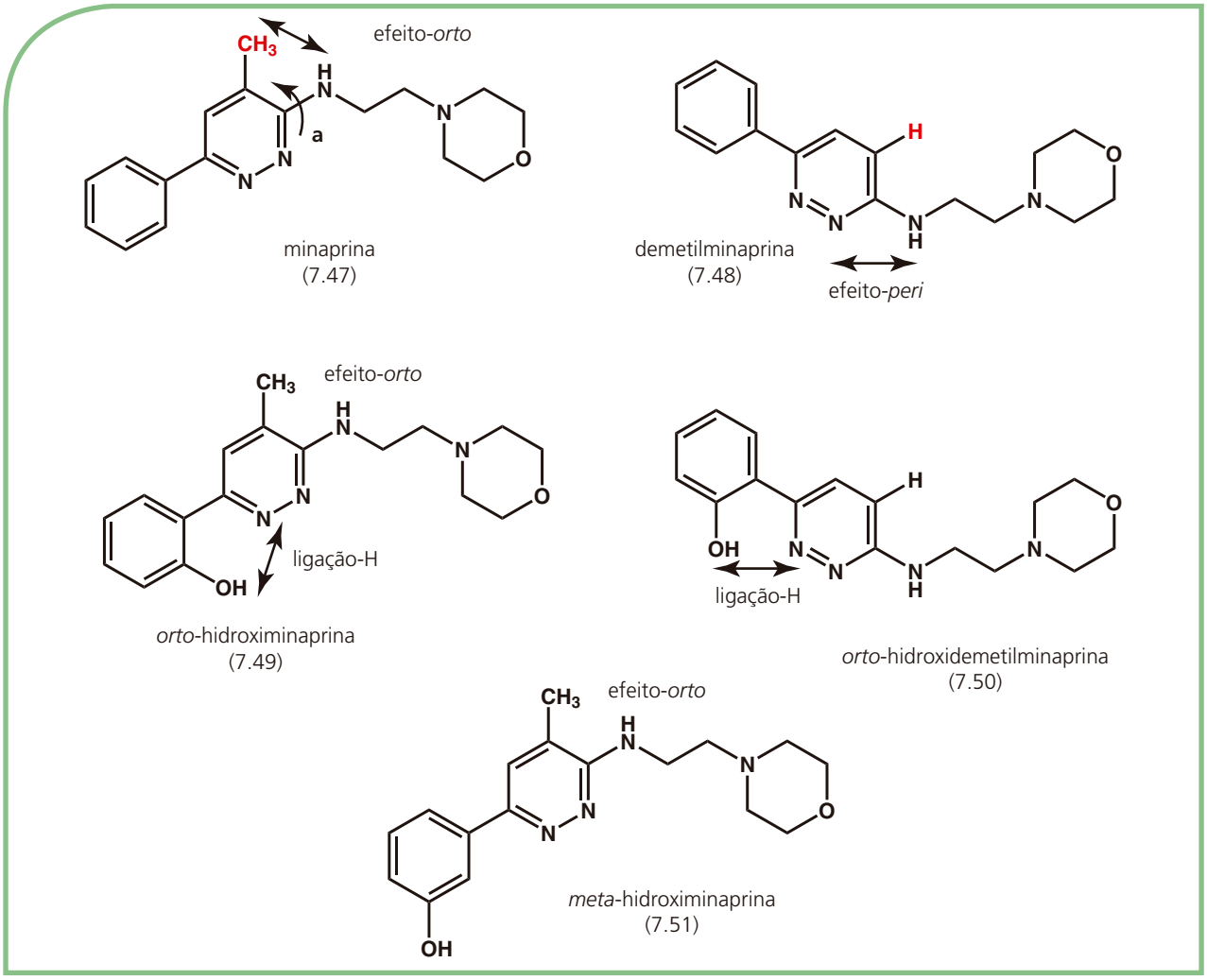


FIGURA **7.40** ▶ MINAPRINA (7.47) E SEUS ANÁLOGOS (7.48-7.51).

tila do anel piridazínico. Tais conclusões estão suportadas pela atividade similar demonstrada *in vitro* pelo análogo *meta*-hidroximinaprina (7.51, Figura 7.40).

Em 1999, o grupo de Camille G. Wermuth, na Université Louis Pasteur, em Estrasburgo, França, desenvolveu novos análogos modificados da minaprina (7.47), visando obter atividade *vis-à-vis* a acetilcolinesterase (AChE).[24] A base racional para tanto foi o fato de que sendo a minaprina (7.47) reconhecida por receptores da acetilcolina (ACh), poderia ser reconhecida também pela enzima AChE. O valor de IC_{50} determinado para a minaprina na AChE foi de 600 μM, exigindo que modificações estruturais fossem introduzidas em 7.47 de maneira a favorecer seu reconhecimento molecular pela AChE. Os análogos (7.52-7.54, Figura 7.41) foram preparados e observou-se para o composto (7.54) um valor de IC_{50} de 0,01 μM, demonstrando que, neste caso, a retirada do grupamento metila e do átomo de oxigênio cíclico terminal da minaprina (7.47) originaram substâncias mais eficazes como inibidores de AChE, o que pode sugerir que a ACh adote conformações distintas para a interação com os receptores mAChR e com a AChE.[25]

NO OMEPRAZOL (7.56) E NA METAQUALONA (7.57)

Outro exemplo importante do efeito-*orto* do grupamento metila compreende o análogo metilado (7.55) do omeprazol (7.56, Figura 7.42).[26,27] A introdução do grupamento me-

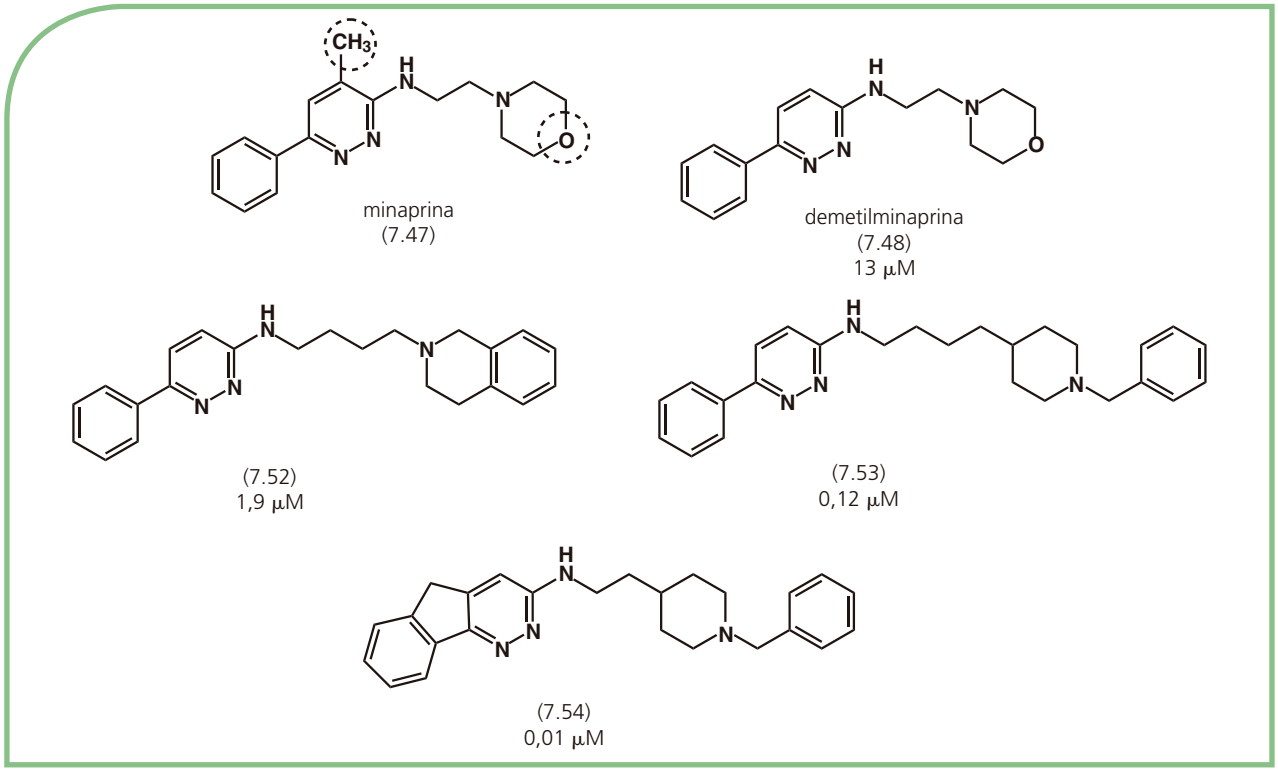


FIGURA **7.41** ► ANÁLOGOS MODIFICADOS DA MINAPRINA ATIVOS COMO INIBIDORES DE ACHE (7.52-7.54).

tila no C-6 do núcleo piridínico do omeprazol (7.56) origina o composto 7.55 e previne sua protonação, dando estabilidade em pH ácido. Como a atividade do omeprazol (7.56) depende de ativação, pH-dependente, este análogo (7.55) não apresenta atividade ao nível da H^+-K^+ ATPase. Inspeção conformacional desta molécula indicou que a presença da metila introduz fatores de restrição estérica à formação do intermediário espiralado, responsável pela ativação metabólica do omeprazol (7.56), abolindo a atividade, além de desfavorecer a forma tautomérica adequada do sistema benzoimidazólico.

A metaqualona (7.57) é um fármaco neuroativo, com propriedades hipnóticas, pertencente à classe dos derivados quinazolinônicos psicoativos. Este fármaco apresenta um padrão de substituição *orto*-metila (**a**) no anel *N*-fenílico que têm uma relação *pseudo*-*-peri-planar* com a metila (**b**) do sistema heterocíclico (Figura 7.43).[28] Com intuito de estudar o comportamento conformacional desta substância, o análogo, possuindo um substituinte estericamente volumoso no grupamento metila (**b**) (p. ex., 7.58, Figuras 7.43 e 7.44), foi sintetizado e apresentou uma ED_{50} de 51 μM, quando administrado por via oral em animais de laboratório.

Inspeção cuidadosa do seu espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio a 100 MHz evidenciou a presença de um padrão AB, com constante de acoplamento larga (J = 14,5 Hz), típica de hidrogênios geminais, evidenciando a existência de severa restrição conformacional, capaz de diferenciar os hidrogênios enantiotópicos benzílicos de 7.58. Esses resultados foram confirmados por experiências de RMN na presença de sais de lantanídeo indutores de deslocamento (LIS), que mostraram os sinais correspondentes às metilas, magneticamente diferenciados. Resolução dos atropoisômeros* por cromatografia de alta resolução em suporte quiral permitiu a obtenção dos isômeros óticos em excesso enantiomérico de cerca de 70%. A avaliação farmacológica desses compostos com pureza ótica definida evidenciou a maior atividade sedativa do (-)-enantiômero (ED_{50} = 26,5 μM; (+)-enantiômero ED_{50} = 35,7 μM), ilustrando a im-

* O atropoisomerismo é abordado no Capítulo 1.

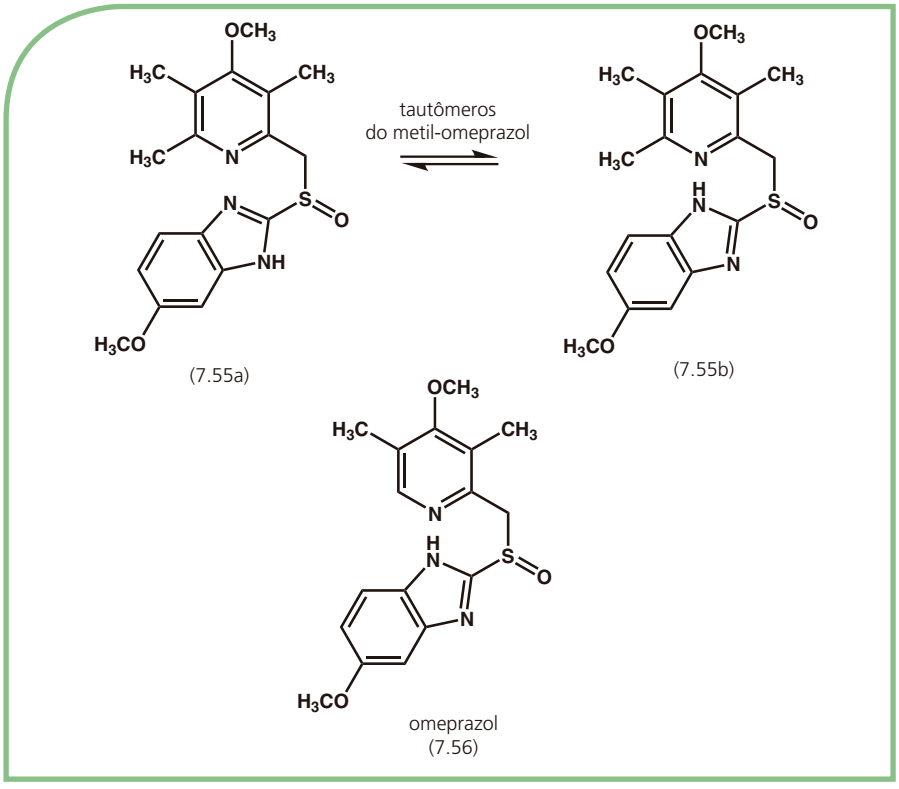


FIGURA **7.42** ▶ OMEPRAZOL (7.56) E TAUTÔMEROS DA METIL-OMEPRAZOL (7.55).

portância dos estudos conformacionais na compreensão dos fatores estruturais relacionados à atividade farmacológica dos fármacos.

DERIVADOS BIPIRAZÓLICOS: LASSBio-456

Em 1999, foi lançado no Brasil pela Pfizer o celecoxibe (7.59), primeiro inibidor seletivo de COX-2, com enormes expectativas da comunidade científica em poder tratar quadros inflamatórios crônicos com maior segurança que os AINEs clássicos, depois denominados de primeira geração. Esta expectativa fundamentava-se no conhecimento de então, que atribuía à COX-2 o caráter de isoforma induzida da COX, sendo sua expressão aumentada em tecidos com resposta inflamatória ativa, enquanto a COX-1 foi entendida como a isoforma constitutiva, responsável, por exemplo, pelos efeitos celulares normais, como

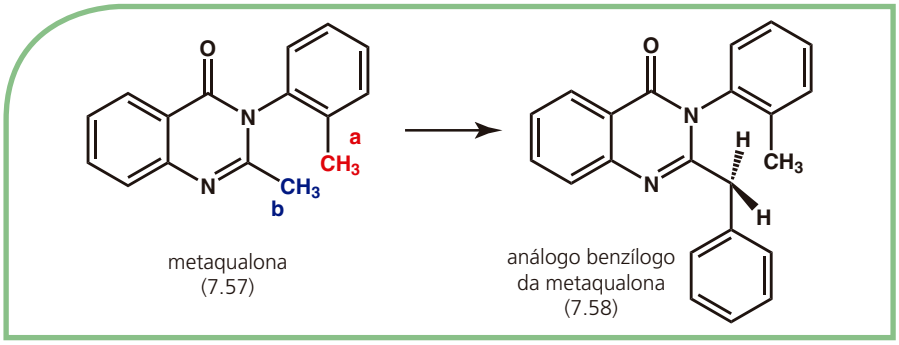


FIGURA **7.43** ▶ ESTRUTURA DA METAQUALONA (7.57) E SEU ANÁLOGO FENÍLOGO (7.58).

a citoproteção do trato gastrintestinal. Essa compreensão antecipava a possibilidade de, inibindo-se seletivamente a isoforma induzida (i.e., COX-2), não se promover efeitos adversos gastroirritantes e ter-se um tratamento seguro dos quadros inflamatórios crônicos.

Em 2000, pesquisadores do LASSBio da UFRJ[29] aplicaram o conceito de *bioisosterismo clássico,** trocando o anel fenílico do sistema tipo terfenílico presente no celecoxibe (7.59) por outro anel pirazólico, levando ao novo padrão bipirazólico indicado na Figura 7.45. Esse procedimento duplica o anel pirazólico, atóxico, diminuindo o risco de eventual toxicidade no novo padrão estrutural. Ademais, a função sulfonamida ($-SO_2NH_2$) presente no celecoxibe (7.59) foi transportada para o anel pirazólico central do novo sistema bipirazólico enquanto, para assegurar originalidade estrutural na nova classe de derivados, a função sulfonamida foi invertida (retroisosterismo) a uma função sulfonilamina ($-NHSO_2CH_3$).

O novo anel pirazólico introduzido apresentou como substituintes R_1 e R_2 igual a H, metila e fenila, levando aos compostos LASSBio-321 (7.60), LASSBio-356 (7.61), LASSBio-367 (7.62), LASSBio-445 (7.63) e LASSBio-456 (7.64) (Figura 7.45). Esses novos derivados, depois de sintetizados e caracterizados estruturalmente, tiveram seus graus de pureza determinados e foram bioensaiados, em camundongos, no modelo do edema de pata induzido por carragenina, apresentando importante propriedades anti-inflamatórias, com destaque para o derivado LASSBio-445.[29]

Curiosamente, o derivado LASSBio-456, $R_1 = C_6H_5$ e $R_2 = CH_3$ (7.64), apresentou em seu espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio sinais duplicados que indicavam a presença de isômeros. A análise cuidadosa da estrutura de 7.64 indicava a possibilidade de rotâmeros indicados na Figura 7.46. A conformação representada por 7.64b permite a participação de ligação-H intramolecular entre a função sulfonilamina e

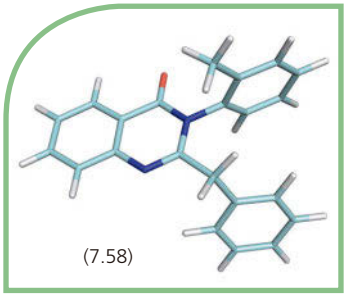


FIGURA 7.44 ▶ VISÃO ESTÉRICA DO ANÁLOGO BENZÍLOGO DA METAQUALONA (7.58) (PYMOL 1.4).

* Esta estratégia de desenho molecular da Química Medicinal será estudada no Capítulo 8.

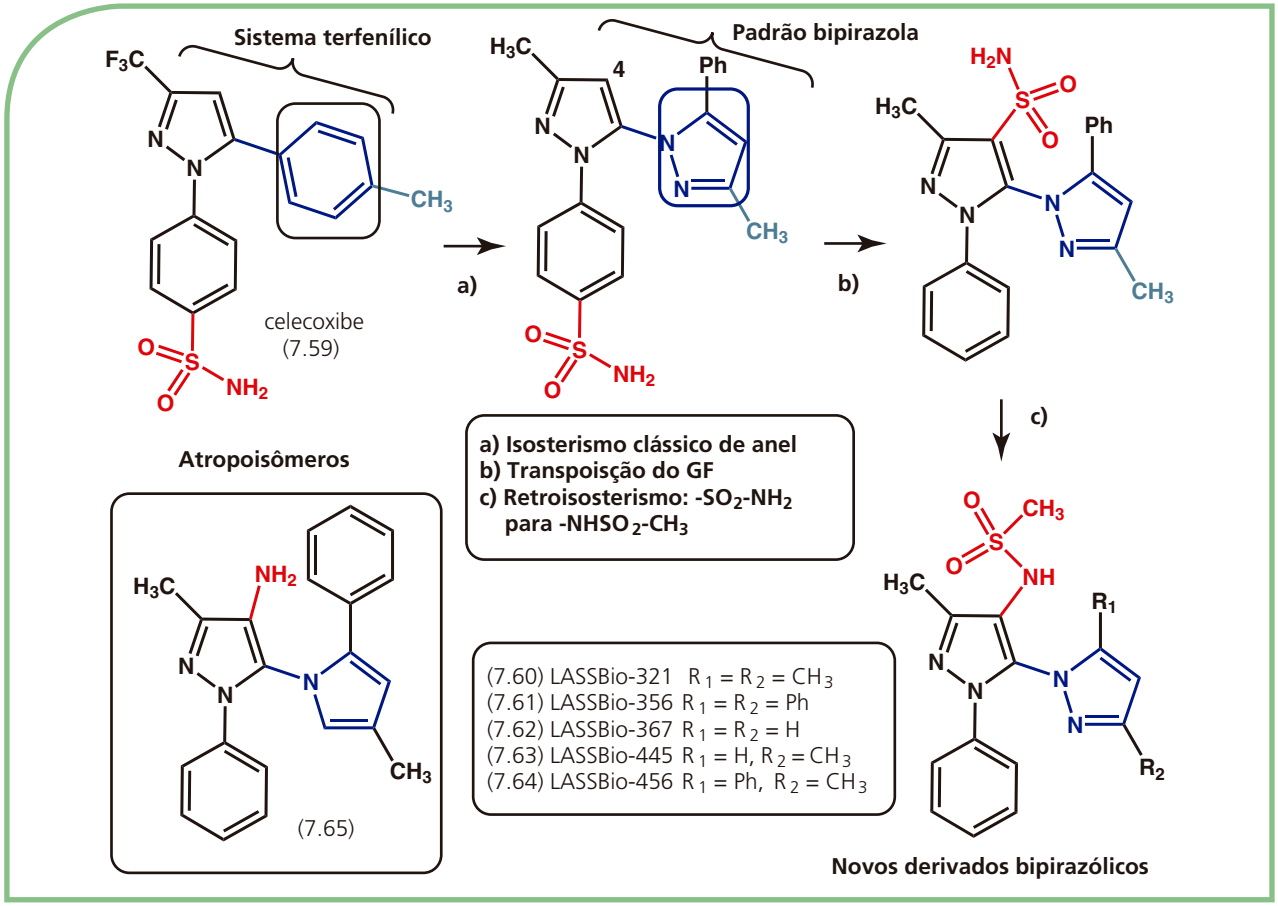


FIGURA 7.45 ▶ DERIVADOS BIPIRAZÓLICOS (7.60-7.65) ORIGINADOS NO CELECOXIBE (7.59).

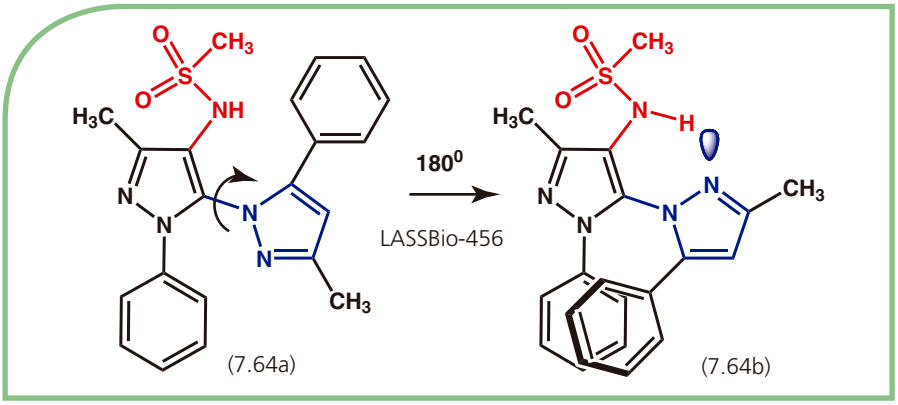


FIGURA **7.46** ▶ ROTÂMEROS POSSÍVEIS DO DERIVADO LASSBio-456 (7.64).

o átomo *N*-2 do núcleo pirazólico, como mostrado na Figura 7.46. Um colapso estérico entre os anéis fenila do sistema bipirazola é observado nesta conformação, sugerindo fortemente a existência de atropoisômeros em função da restrição à livre rotação da ligação C-5 / *N*-1 desse sistema heteroaromático, mimetizando um padrão bifenila em que esse tipo de isomeria é mais comumente descrito.

Após exaustivos estudos, a análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) de amostras desta substância (7.64), em fase sólida quiral, confirmou a presença de dois enantiômeros. Os resultados corroboraram os dados do espectro de RMN ^{1}H de 7.65 obtido na presença de concentrações crescentes de sal de latanídeo quiral, que evidenciaram de forma inequívoca a presença de enantiômeros.

Dessa forma, os autores decidiram estudar o derivado aminado sintético, estruturalmente mais simples (7.65), logrando purificá-lo por CLAE quiral, após derivatização por tratamento com isocianato quiral (7.66) em meio básico (Figura 7.47). Foi obtida em elevados rendimentos a mistura de diastereoisômeros (7.67a,b), que foi separada por CLAE preparativa. Após hidrólise dos derivados ureídicos purificados (7.67), cada enantiômero (a*R*-7.65a e a*S*-7.65b) pôde ser completamente caracterizado por meio do emprego de técnicas de difração de raios X[30] (Figuras 7.48 e 7.49).

O EFEITO-*ORTO* E ROTÂMEROS

O derivado etilenodiamino (7.68) foi identificado *in vitro* por meio de bioensaios maciços como novo ligante de receptores dopaminérgicos, subtipo 2 (D_2).[31,32] Visando otimi-

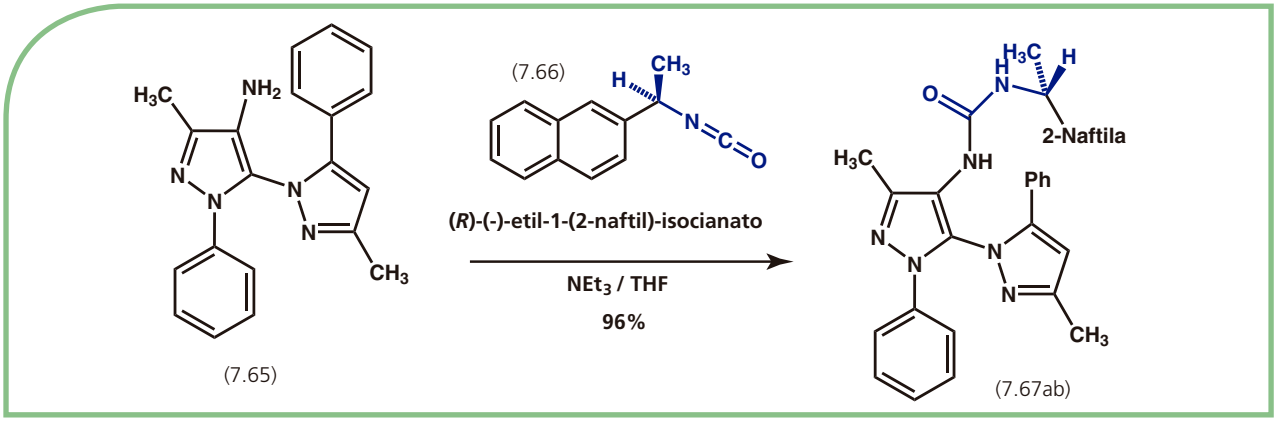


FIGURA **7.47** ▶ SÍNTESE DOS DERIVADOS BIPIRAZOLIL-UREÍDICOS DIASTEREOISOMÉRICOS (7.67A,B).

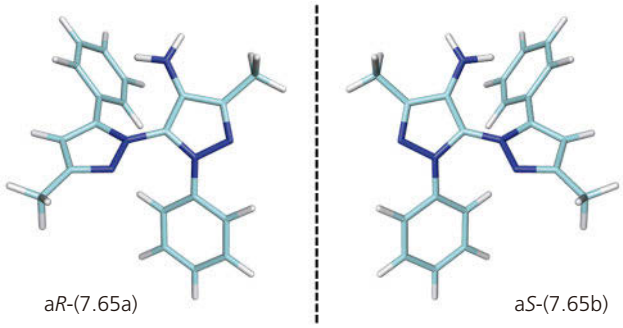


FIGURA **7.48** ▶ REPRESENTAÇÃO TRIDIMENSIONAL DAS FORMAS ATROPOISOMÉRICAS DO DERIVADO AMINOBIPIRAZÓLICO (7.65).

zar o seu reconhecimento molecular por parte deste importante subtipo de receptores aminérgicos, o composto ciclizado aminopiperidínico 7.69 (Figura 7.50) foi preparado e bioensaiado nos mesmos protocolos *in vitro,* apresentando afinidade superior àquela encontrada para o protótipo original (7.68).

A Figura 7.51 ilustra os rotâmeros *sin* e *anti* da função amida presente na estrutura do ligante dopaminérgico 7.69, sendo o rotâmero *sin* mais estável.

Os resultados obtidos quanto à afinidade para os receptores D_2 com os novos compostos aminopiperidínicos (p. ex., 7.69) foram excelentes, encorajando a introdução de novas modificações estruturais. Novos compostos *N*-metilados (p. ex., 7.70, Figura 7.52) foram obtidos, diferindo dos derivados originais em liberdade conformacional, lipofilicidade, basicidade da amina, entre outras propriedades dependentes da estrutura. A Figura 7.52 mostra que a simples introdução de um grupamento *N*-metila nesses deri-

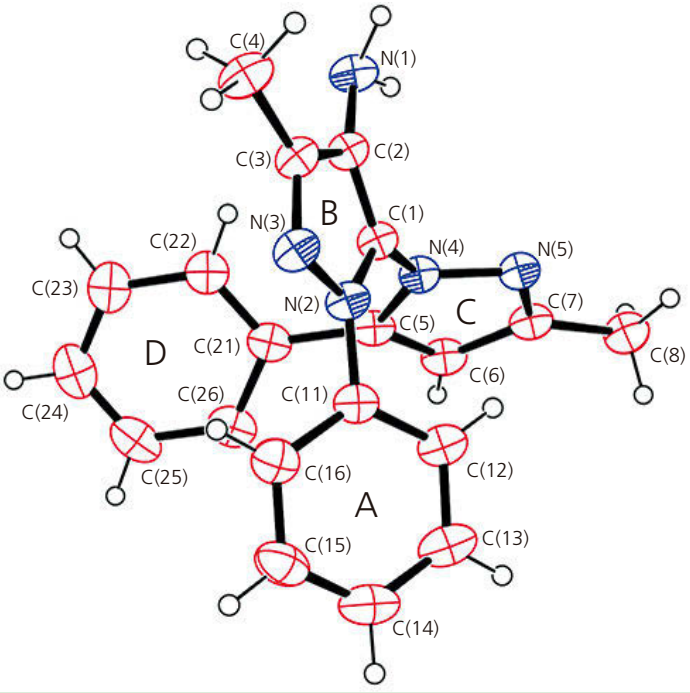


FIGURA **7.49** ▶ VISÃO ORTEP-3 DO ATROPOISÔMERO BIPIRAZÓLICO (*a*S)-**7.65**.[24]

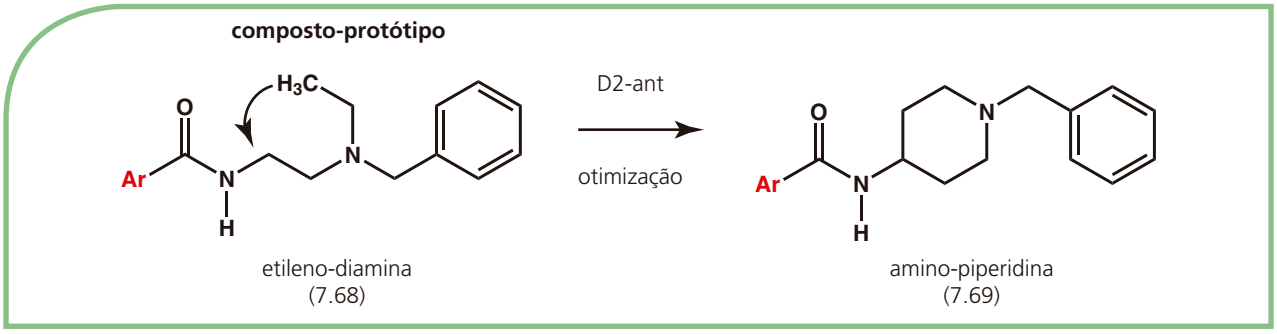


FIGURA **7.50** ▶ OTIMIZAÇÃO DO LIGANTE **7.69** DO RECEPTOR DOPAMINÉRGICO DO SUBTIPO D_2.

vados promove a descoplanarização da carbonila e do anel aromático, devido à menor estabilidade que esta conformação apresenta em ambos os *rotâmeros* possíveis.

A perda de atividade observada sobre receptores D_2 com os derivados *N*-metilados (p. ex., 7.70) indicou a natureza farmacofórica da função amida não substituída para essa atividade. Novas modificações estruturais promovidas nos derivados aminopiperidina (7.69) levaram aos compostos aminotropano (7.71, Figura 7.53) com os átomos de carbono **a** e **b** equivalentes à subunidade dietilamina do composto inicial (7.68), agora envolvidos no sistema 1-aza-biciclo[3.2.1]octano. Entre todos os derivados aminotropanos bioensaiados, o mais efetivo foi o composto com Ar = *orto*-metoxifenila (7.72, Figura 7.53).

O aumento da atividade observada em (7.72) pode ter resultado de efeitos conformacionais, devido à mudança da relação *sin/anti* dos confôrmeros amídicos (Figura 7.54), por efeito de impedimento estérico promovido pelo grupamento *orto*-metoxifenila. A Figura 7.54 ilustra duas conformações possíveis para o derivado mais ativo da série (7.72); em **b** se observa a efetiva participação do grupamento *orto*-metoxila na restrição conformacional que favoreceu a atividade observada, devido à formação de ligação-H intramolecular.

Entre os antagonistas dopaminérgicos, o derivado aminopiperidina (7.69), com preponderante atividade antagonista D_2 (ant-D_2), foi o protótipo da série aminopirrolidina (7.73), que, preservando o padrão *orto*-metoxiarila, apresentou, em função do substituinte **W**, distintos níveis de seletividade D_2/D_3 (p. ex., 7.74 e 7.75, Figura 7.55).[33]

Em janeiro de 2006, foi aprovado pelo FDA o uso da ranolazina (7.76, Ranexa®), novo fármaco indicado para o tratamento da *angina pectoris* em pacientes que não respondem a

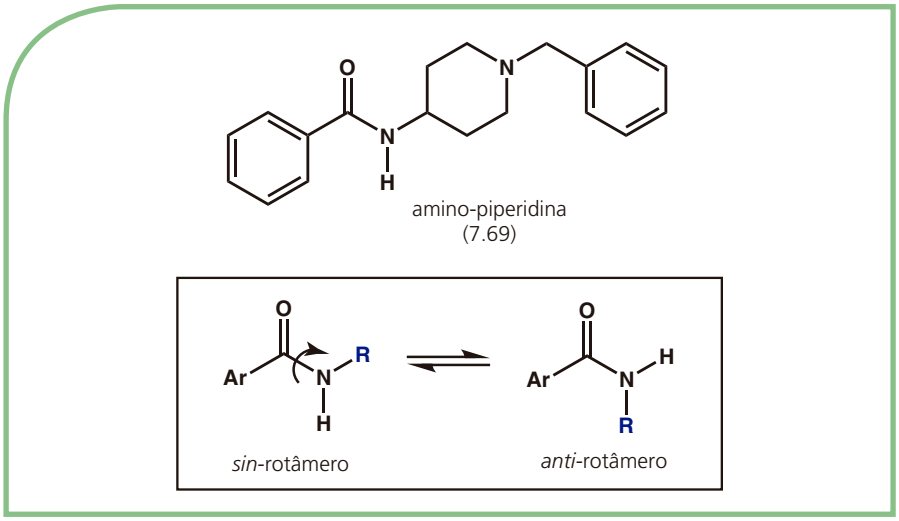


FIGURA **7.51** ▶ ROTÂMEROS *ANTI/SIN* DO DERIVADO AMINOPIPERIDINA (7.69).

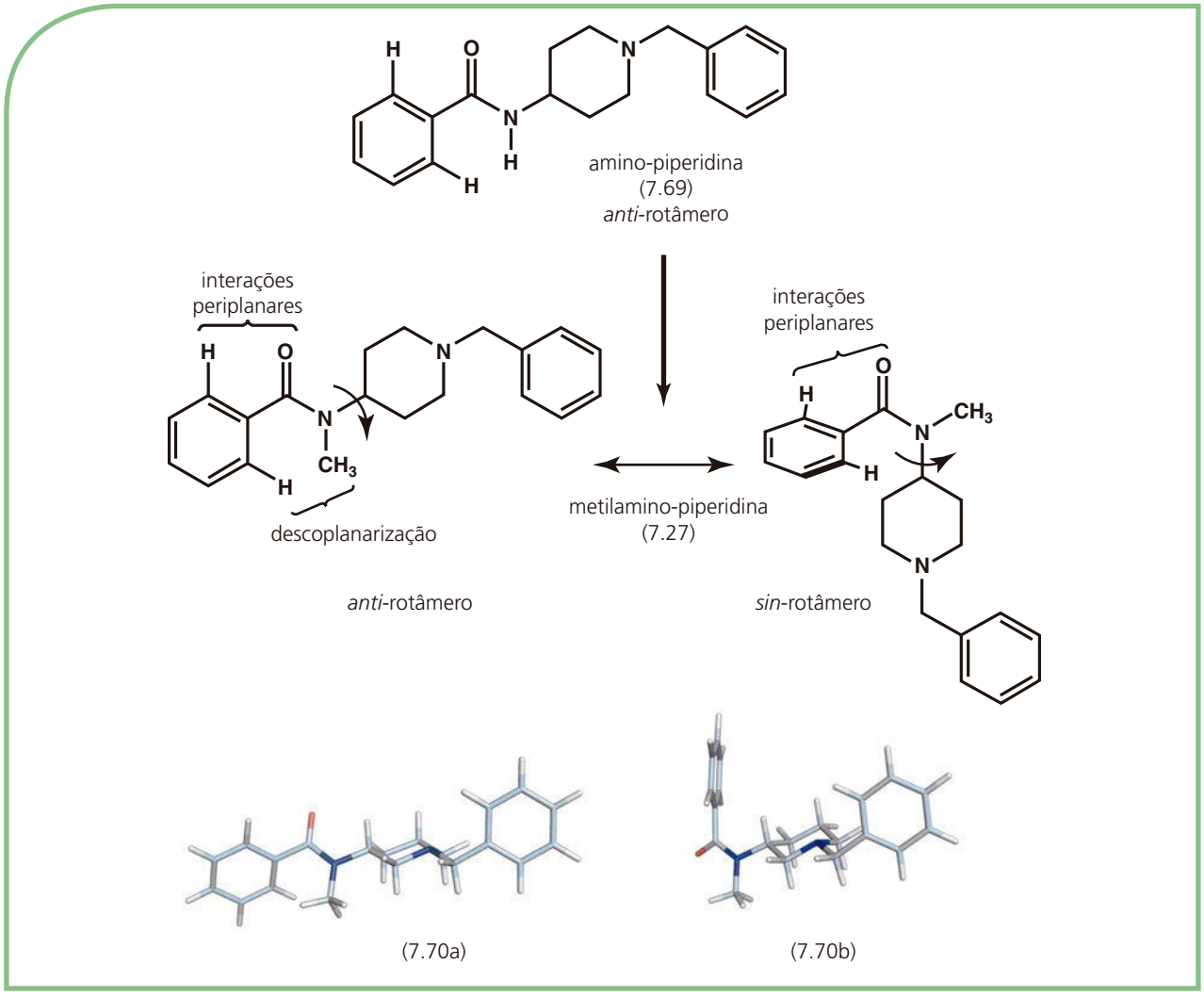


FIGURA **7.52** ▶ DERIVADOS AMINOPIPERIDÍNICOS *N*-METILADOS (7.70) E REPRESENTAÇÃO TRIDIMENSIONAL DOS ROTÂMEROS *ANTI* E *SIN* (PYMOL 1.4).

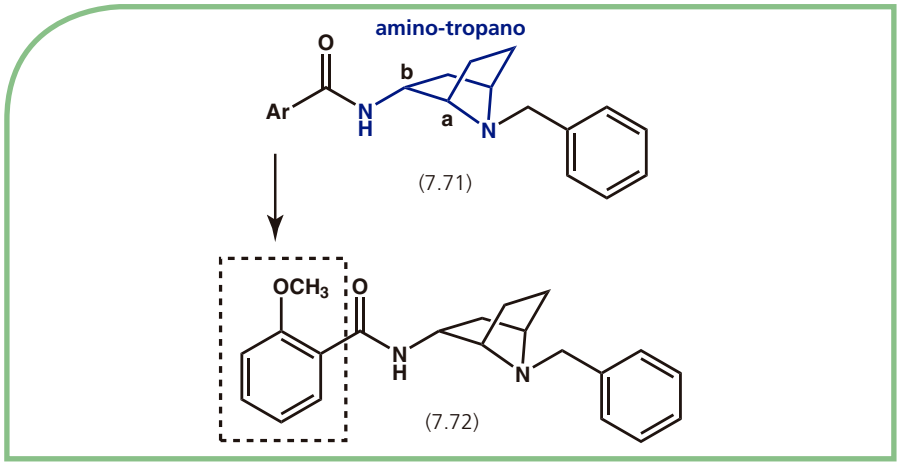


FIGURA **7.53** ▶ EXEMPLO DE ANÁLOGOS OTIMIZADOS (7.71-7.72) DA AMINOPIPERIDINA **7.69**.

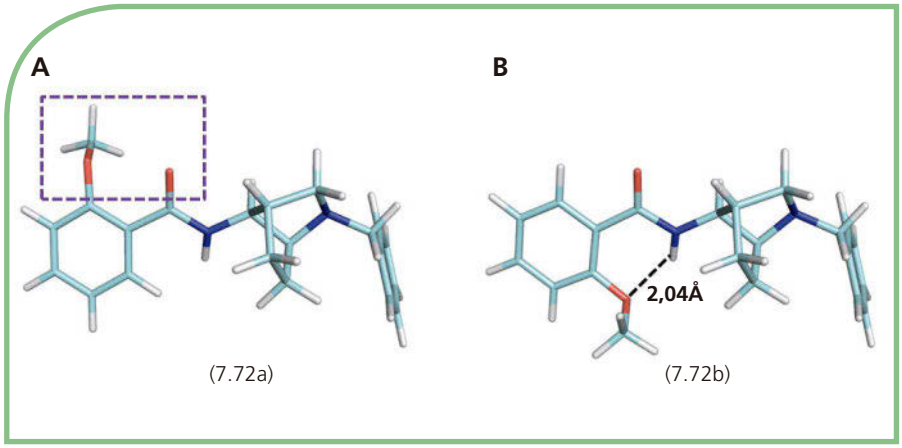


FIGURA **7.54** ▶ CONFÔRMEROS DO DERIVADO (7.72) INDICANDO EM **A)** CONFORMAÇÃO COM INTERAÇÕES DESESTABILIZANTES DO TIPO PERIPLANARES ENTRE OS GRUPOS *ORTO*-METOXILA E CARBONILA; **B)** CONFÔRMERO FAVORECIDO PELA PARTICIPAÇÃO DE LIGAÇÃO-H INTRAMOLECULAR (2,04 Å) ENTRE O ACEPTOR *ORTO*-METOXILA E O DOADOR-H **NH** (PYMOL 1.4).

outros medicamentos (p. ex., antagonistas de canais de cálcio ou agentes β-bloqueadores) ou que não permitem ajuste da resposta terapêutica para controlar o estado crônico da doença, uma vez que o aumento da dose promoveria efeitos indesejáveis na pressão arterial ou na frequência cardíaca.[34] Este novo fármaco cardioativo apresenta potentes propriedades antiangina com efeitos antiarrítmicos, isto é, sem promover modificações na pressão arterial ou na frequência cardíaca, por atuar bloqueando as correntes de sódio.

A presença de dois substituintes *orto*-metila na subunidade anilina de 7.76 e do grupamento *orto*-metoxila no término fenoxila introduzem efeitos conformacionais be-

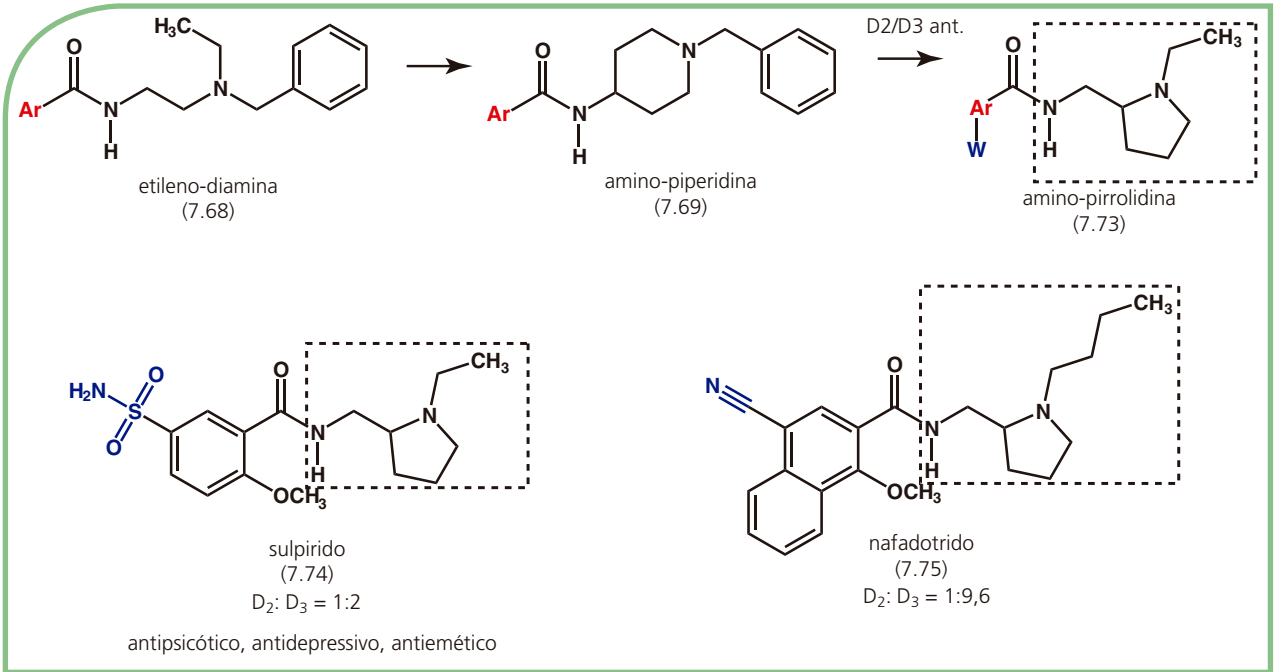
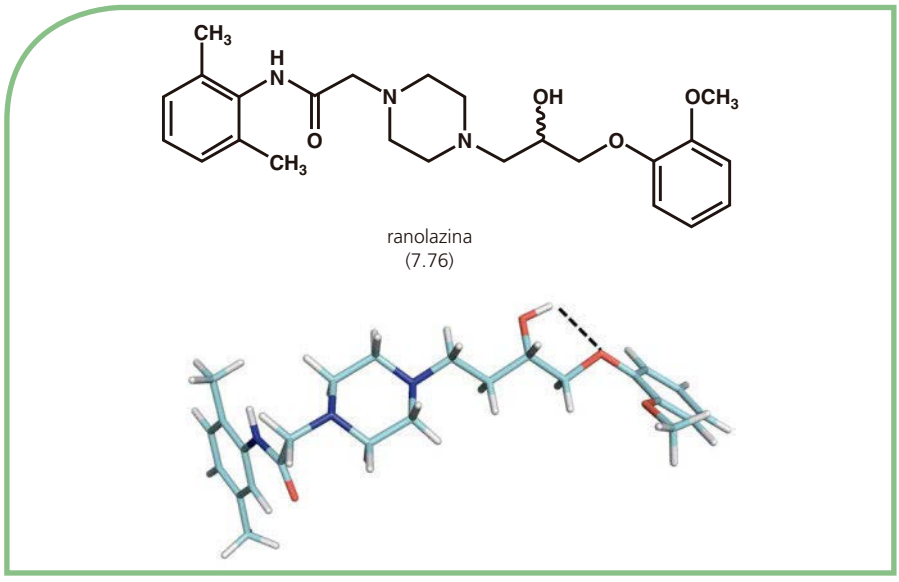


FIGURA **7.55** ▶ ANTAGONISMO SELETIVO D_2/D_3 DE DERIVADOS AMINOPIRROLIDINAS (7.73-7.75).

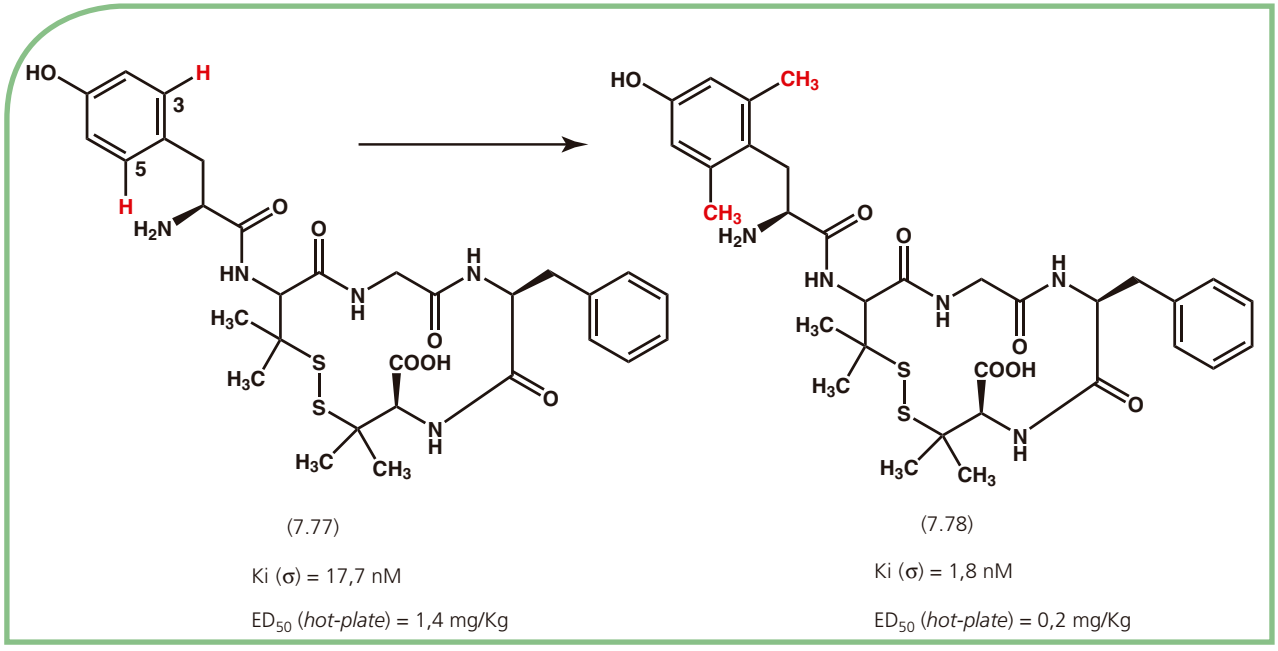


ranolazina
(7.76)

FIGURA **7.56** ▶ ESTRUTURAS 2D E 3D DA RANOLAZINA (7.76), MOSTRANDO OS EFEITOS CONFORMACIONAIS PROMOVIDOS PELOS SUBSTITUINTES *ORTO* (PYMOL 1.4).

néficos à atividade observada da ranolazina (7.76, Figura 7.56), que ainda possui uma subunidade etanol-amina incluída na cadeia β-hidroxifenoxila, com efeitos conformacionais adicionais.[35,36]

Os derivados macrocíclicos (7.77) e (7.78) apresentam potentes propriedades analgésicas centrais, tendo demonstrado afinidade pelo subtipo σ dos receptores opioides, dependente da presença de substituintes metila em *orto*.[37] O derivado *orto*-bis-metilado (7.78) foi muito mais ativo em modelos *in vitro* e *in vivo*, conforme mostrado na Figura 7.57.



(7.77)

Ki (σ) = 17,7 nM

ED_{50} (*hot-plate*) = 1,4 mg/Kg

(7.78)

Ki (σ) = 1,8 nM

ED_{50} (*hot-plate*) = 0,2 mg/Kg

FIGURA **7.57** ▶ EFEITO-*ORTO* EM DERIVADOS PEPTOIDES MACROCÍLICOS (7.77) E (7.78) LIGANTES DE RECEPTORES OPIOIDES.

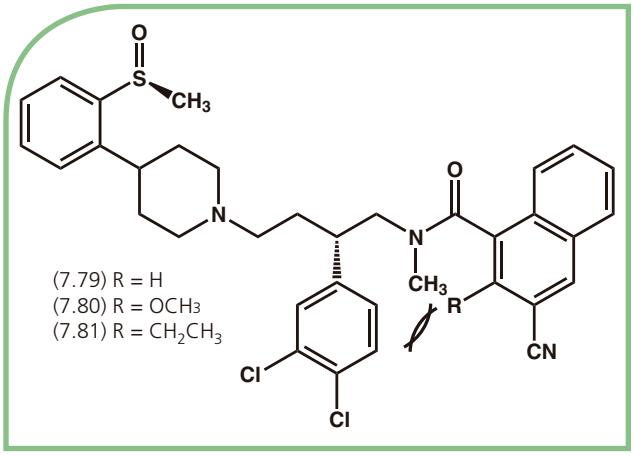


FIGURA **7.58** ▶ DERIVADOS α-NAFTILCARBOXAMIDAS *N*-METILADOS (7.79), (7.80) E (7.81), ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE NEUROCININA 1 (NK_1).[8]

Outro interessante exemplo de atropoisômeros bioativos diz respeito ao desenvolvimento de antagonistas de receptores de neurocinina do subtipo 1 (NK_1). A ação agonista desses neuropeptídeos nos receptores NK_1 tem importante papel na gênese de doenças como a asma brônquica, êmese, ansiedade, depressão e quadros crônicos que envolvem episódios de dor, caracterizando o potencial terapêutico de substâncias antagonistas desses receptores. Neste contexto, os derivados α-naftilcarboxamidas *N*-metilados (7.79), (7.80) e (7.81) (Figura 7.58) foram descritos por Albert e colaboradores[38] como potentes antagonistas de receptores NK_1, cuja seletividade frente aos receptores NK_2 é governada pelo efeito-*orto* do substituinte R, uma vez que o derivado não substituído (7.79) apresenta pK_B = 9,00 (NK_1) e 8,30 (NK_2), enquanto os derivados bioisostéricos (7.80) e (7.81), com efeito-*orto* do substituinte R, apresentam maior seletividade para o subtipo 1 do receptor, isto é, pK_B = 9,50 (NK_1) e 7,50 (NK_2) e pK_B = 9,56 (NK_1) e 7,31 (NK_2), respectivamente.

Ademais, em função da presença de um centro assimétrico definido pelo grupamento sulfóxido da cadeia lateral, estudos de RMN de H^1 confirmaram a presença de atropoisômeros de 7.81, os quais, após separação por CLAE em fase reversa preparativo, resultaram nas formas diastereoisoméricas, apresentando configuração absoluta *aS* (7.81a) e *aR* (7.81b) (Figura 7.59) ao nível da torção da ligação sigma entre o grupo carbonila e o anel naftila. A avaliação do perfil antagonista de receptores NK_1 humanos permitiu evidenciar a estereosseletividade da ligação ao biorreceptor, uma vez que o atropoisômero *aR* (7.81b) apresentou Ki = 2,94 nM, enquanto o antípoda *aS* apresentou Ki = 6,94 nM.

Esses exemplos ilustram a importância do efeito-*orto* na estabilidade relativa dos confôrmeros bioativos dos fármacos e, consequentemente, na definição dos fatores estruturais dinâmicos que governam seu reconhecimento molecular pelos receptores, podendo favorecê-lo ou, inversamente, dificultá-lo.

EFEITO DE *N*-METILAÇÃO EM DERIVADOS *N*-ACILIDRAZÔNICOS

O composto LASSBio-294 (7.82), objeto de uma patente concedida pelo escritório de patentes norte-americano United States Patent and Trademarks Office (USPTO), em 2006, possui importantes propriedades cardioativas, destacando-se seus efeitos inotrópicos positivos, resultantes de um mecanismo farmacológico de ação original.[39,40]

Estudos sobre a otimização dessas propriedades no protótipo de fármaco cardioativo levaram à síntese de vários novos compostos *N*-acilidrazônicos, mostrados na

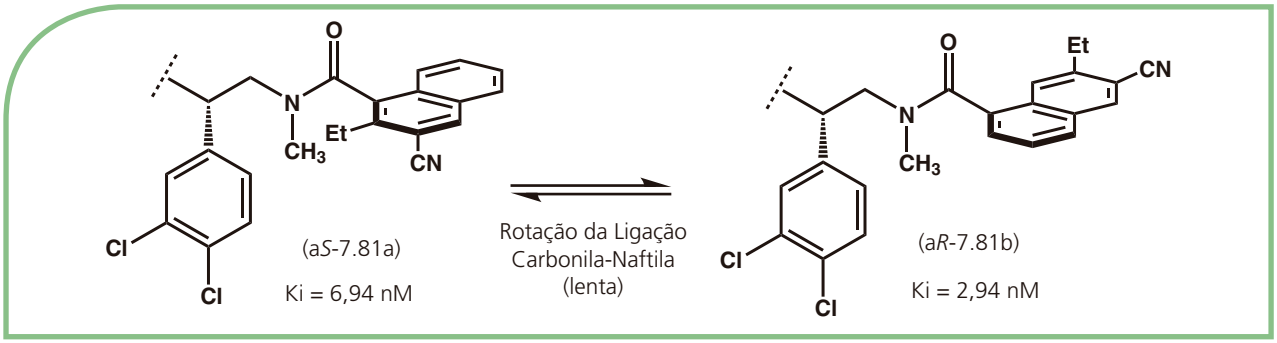


FIGURA **7.59** ▶ ATROPOISÔMEROS (*AS*) E (*AR*) DO DERIVADO (7.81).

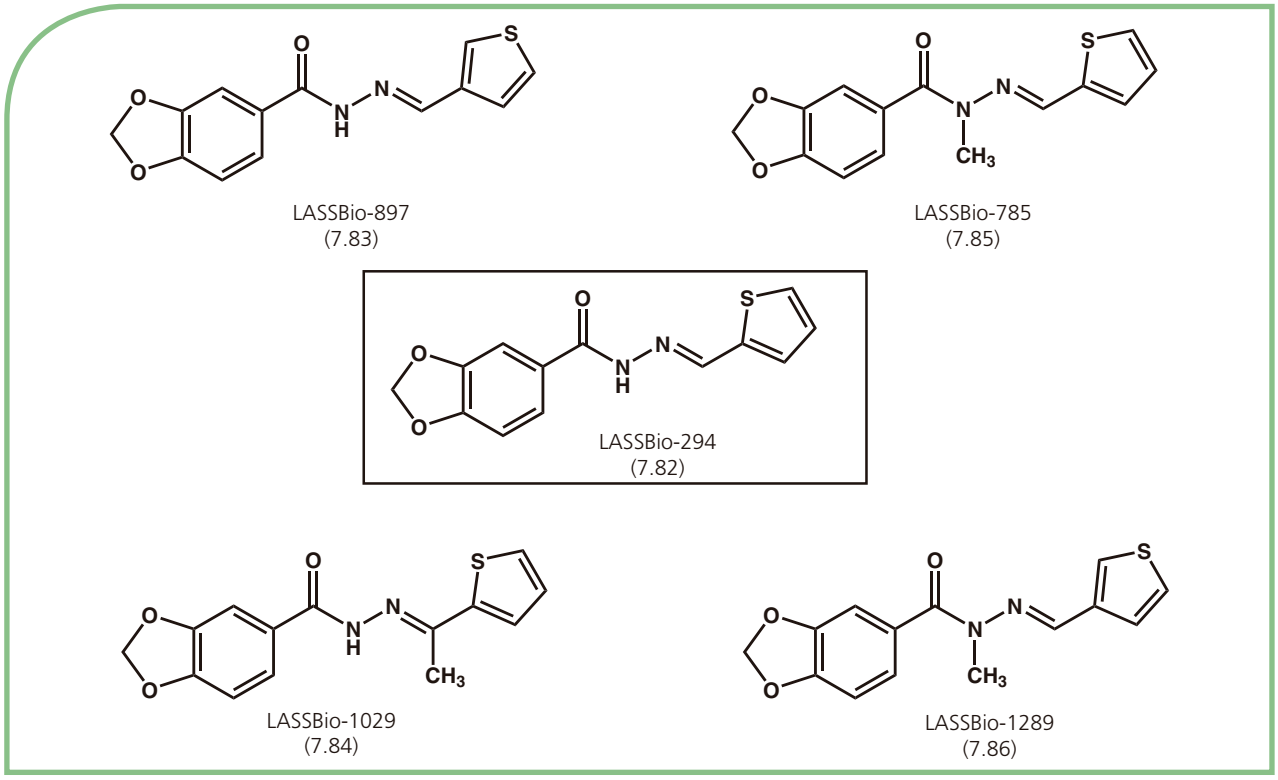


FIGURA 7.60 ▶ SÉRIE CONGÊNERE OBTIDA NOS ESTUDOS DE OTIMIZAÇÃO DE LASSBio-294 (7.82).

Figura 7.60. A partir da técnica de dissecação molecular aplicada a 7.82, especialmente sobre a subunidade 2-tiofenila e a função *N*-acilidrazona (NAH), obteve-se o regisômero LASSBio-897 (7.83), em que a regiossubstituição do anel heterocíclico de C-2 em LASSBio-294 passou a C-3 (Fig 7.60). Introdução de um substituinte metila na posição imínica da função NAH forneceu e LASSBio-1029 (7.84), enquanto *N*-metilação de LASSBio-294 (7.82) e LASSBio-897 (7.83) forneceram LASSBio-785 (7.85) e LASSBio-1289 (7.86), respectivamente (Fig 7.60).

Os resultados da avaliação farmacológica das propriedades cardioativas desses regioisômeros e derivados *N*-metilados apresentaram-se surpreendentemente distintos, sobretudo quando comparados os compostos *N*-metilados LASSBio-785 (7.85) e LASSBio-1289

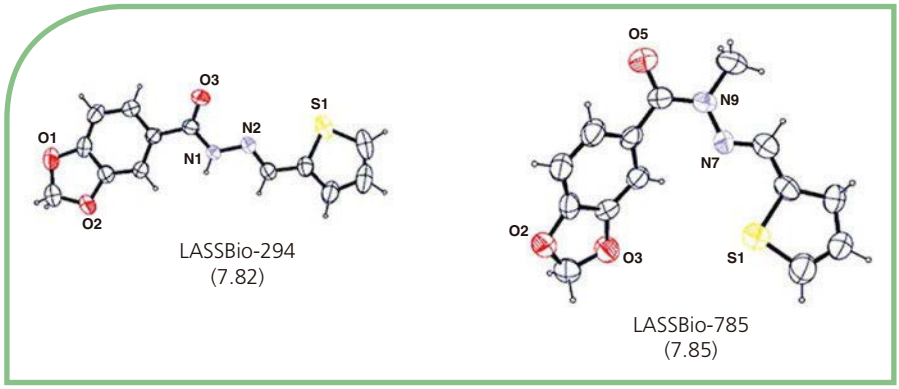


FIGURA 7.61 ▶ ANÁLISE COMPARATIVA DAS ESTRUTURAS DE LASSBio-294 (7.82) E LASSBio-785 (7.85) OBTIDAS POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X ILUSTRANDO AS CONFORMAÇÕES "GRAMPO DE CABELO" EM 7.82 E EM "U" EM 7.85.

(7.86), com os respectivos homólogos inferiores: LASSBio-294 (7.82) e LASSBio-897 (7.83). Resultados obtidos por difração de raios X com LASSBio-785 (7.85) indicaram significativa mudança conformacional em relação ao composto não metilado correspondente, o qual possui uma conformação do tipo "grampo de cabelo", esticada, enquanto LASSBio-785 (7.85) encontra-se em uma conformação dobrada, do tipo-U (Figura 7.61). Essa marcante mudança conformacional, provocada pela simples introdução de um grupamento metila na função NAH, é responsável pela significativa diferença de afinidade entre distintos subtipos do mesmo biorreceptor. A simples alteração conformacional abole os efeitos cardiotônicos no derivado LASSBio-785 (7.85), o qual, por sua vez, apresenta efeito vasodilatador com potência 10 vezes superior à do protótipo original, isto é LASSBio-294 (7.82).[41] Após a investigação deste perfil em diferentes análogos estruturais de LASSBio-294 (7.82), pode-se evidenciar sistematicamente o pronunciado incremento do efeito vasodilatador quando o derivado *N*-acilidrazônico era comparado com a respectiva *N*-metil-*N*-acilidrazona,[42] como resultado da potencialização da interação com o biorreceptor-alvo decorrente da alteração conformacional induzida pela introdução do grupo metila.

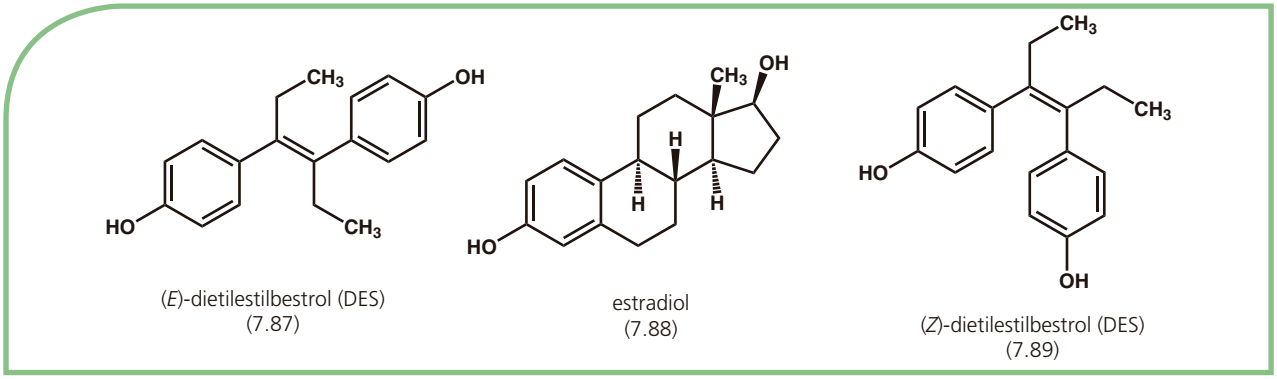
ISÔMEROS GEOMÉTRICOS

As olefinas e todas as funções que possuam insaturações apresentam arranjos moleculares distintos, em função da configuração da ligação dupla. Como isômeros geométricos são diastereoisômeros* – isto é, compostos com a mesma fórmula molecular que não são imagens especulares –, eles possuem propriedades físico-químicas distintas, entre as quais coeficiente de partição, ponto de fusão, momento dipolar, ponto de ebulição e pKa. Essa propriedades podem ser responsáveis pelas diferenças significativas de comportamento na fase farmacocinética, como diferentes velocidades de absorção, distintas rotas de metabolização, com consequente maior ou menor biodisponibilidade. No nível das interações com os sítios receptores, fase farmacodinâmica, o reconhecimento molecular pode ser alterado significativamente pela diferença de geometria da configuração de ligação dupla, *Z* e *E*.

* A importância da estereoquímica na atividade é estudada no Capítulo 1.

Um exemplo clássico da importância da configuração de uma insaturação na atividade farmacológica de uma substância pode ser representado pelo dietilestilbestrol (7.87, DES), um fármaco com propriedades contraceptivas cujo isômero *E* apresenta o arranjo similar ao estradiol (7.88) – substância endógena com atividade hormonal ao nível dos receptores estrogênicos, copartícipe da regulação do ciclo reprodutor feminino – enquanto seu isômero *Z* (7.89) é praticamente desprovido de atividade (Figura 7.62).

A zimelidina (7.90, Zelmide®, Figura 7.63),[43] fármaco antidepressivo que atua inibindo a recaptação de serotonina, possui configuração *Z*. O diastereoisômero *E* (7.91), Figura 7.63) apresenta distinto perfil farmacoterapêutico, atuando na recaptação de noradrenalina e sendo desprovido de ação antidepressiva.

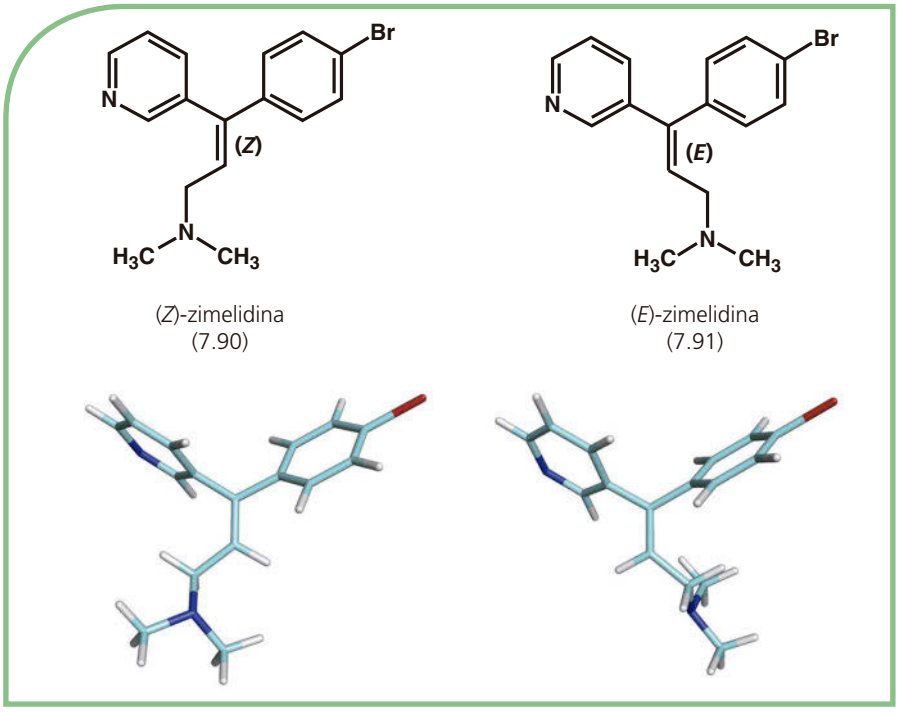


(*E*)-dietilestilbestrol (DES) (7.87)

estradiol (7.88)

(*Z*)-dietilestilbestrol (DES) (7.89)

FIGURA **7.62** ▶ ISÔMEROS GEOMÉTRICOS *E*- E *Z*-DIETILESTILBESTROL (7.87) E (7.89), RESPECTIVAMENTE.



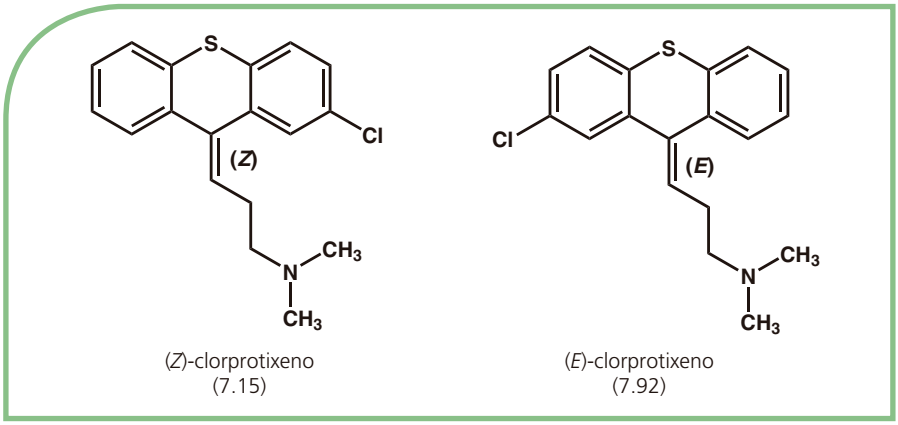
(*Z*)-zimelidina
(7.90)

(*E*)-zimelidina
(7.91)

FIGURA 7.63 ▶ ESTRUTURAS 2D E 3D DOS DISTEREOISÔMEROS (*Z*) (7.90) E (*E*) (7.91) DA ZIMELIDINA (PYMOL 1.4).

A configuração da dupla ligação dos diastereoisômeros *Z* (7.90) e *E* (7.91) da zimelidina[43] foi elucidada por estudos de RMN ^{1}H, em presença de sal de lantanídeo, e por análise do espectro de ultravioleta (UV). O espectro de RMN ^{1}H do isômero *E* (7.91) apresentou um significativo deslocamento induzido pelo sal de lantanídeo, no sinal atribuído ao átomo de hidrogênio vinílico, ausente no isômero *Z* (7.90). Esse efeito diferencial evidencia a relação *sin* entre o hidrogênio vinílico do isômero *E* (7.91) e o sítio de coordenação com o metal, correspondendo ao nitrogênio piridínico. No espectro de UV do isômero *E* (7.91), observou-se um deslocamento batocrômico de aproximadamente 7 nm em relação ao isômero *Z*.

Um exemplo adicional de fármacos que possuem insaturações trissubstituídas é o clorprotixeno,[44] derivado tioxantênico insaturado, cujo isômero (*Z*, 7.15) apresenta propriedades antipsicóticas nitidamente superiores ao isômero (*E*, 7.92) (Figura 7.64).



(*Z*)-clorprotixeno
(7.15)

(*E*)-clorprotixeno
(7.92)

FIGURA 7.64 ▶ ISÔMEROS GEOMÉTRICOS DO CLORPROTIXENO.

A descoberta do sulindaco (7.93),[45] representante da classe dos ácidos arilacéticos com propriedades anti-inflamatórias, evidenciou a importância da configuração da ligação dupla na atividade.

Atualmente é reconhecido que o mecanismo de ação dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), a exemplo do ácido acetilsalicílico (AAS, 7.1), se dá pela inibição da prostaglandina endoperóxido-H sintase (PGHS) ou ciclooxigenase (COX), primeiro complexo enzimático envolvido na bioformação das prostaglandinas (PG´s) a partir do ácido araquidônico (AA) (Figura 7.65).[4,5]

O isômero (*Z*) do sulindaco (7.93) é aquele ativo na inibição da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-1 (PGHS-1 ou COX-1), enquanto o isômero (*E*), iso-sulindaco (7.94), apresenta discreto perfil de atividade anti-inflamatória (Figura 7.66).

O reconhecimento da diferença de atividade entre esses isômeros geométricos levou Harper e colaboradores[46] a identificar a conformação bioativa da indometacina (7.95), outro AINE da classe dos ácidos arilacéticos que possui o núcleo indólico. A indometacina (7.95) foi o protótipo do sulindaco (7.93), mas, devido à labilidade metabólica da função amida que envolve a unidade *para*-clorobenzoíla ligada ao nitrogênio indólico, passível de sofrer hidrólise enzimática na biofase, este agente AINE apresentava, em alguns pacientes, efeitos centrais desfavoráveis. Partindo dessa premissa, Harper e colaboradores[46] desenvolveram o sulindaco (7.93), descobrindo, nesta classe de agentes terapêuticos, uma nova relação bioisostérica entre o sistema indólico da indometacina (7.95) e o anel indênico do sulindaco (7.93). Comparando a estrutura do diastereoisômero ativo do sulindaco (7.93), o isômero (*Z*), os autores propuseram a conformação (**A**) como aquela bioativa para a indometacina (7.95, Figuras 7.67 e 7.68).

Outras funções químicas insaturadas como oximas, iminas, hidrazonas e derivados, entre outras, apresentando o mesmo tipo de isomeria geométrica, podem, quando presentes na estrutura de um fármaco, determinar o perfil de atividade e o metabolismo, em função da configuração relativa que possuem.

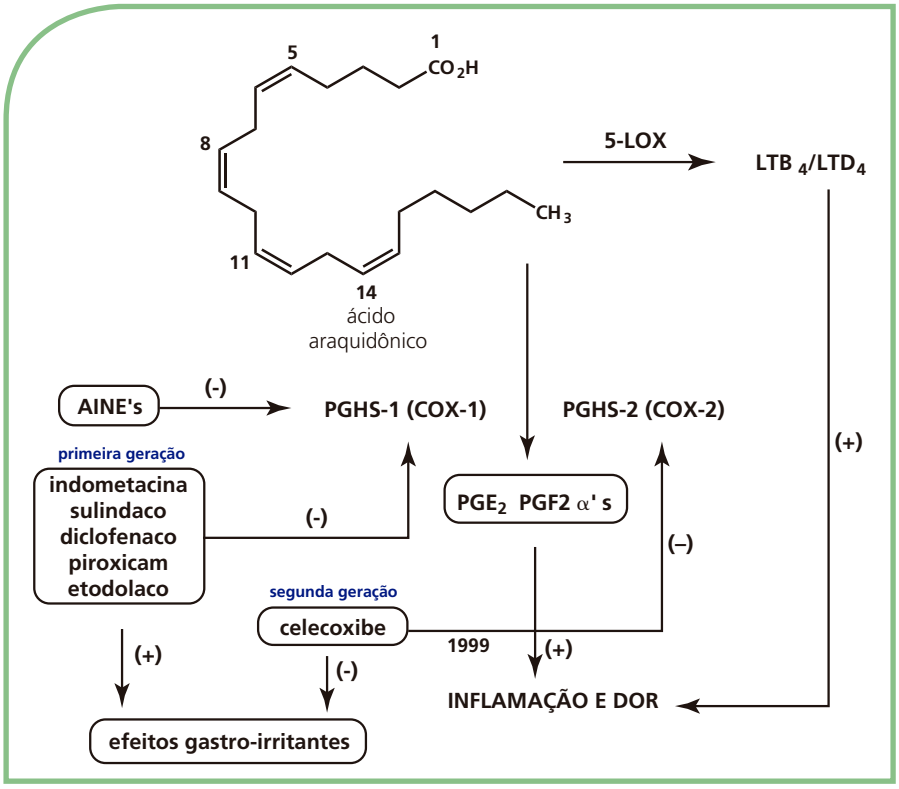


FIGURA **7.65** ▶ MECANISMO DA AÇÃO DOS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES).

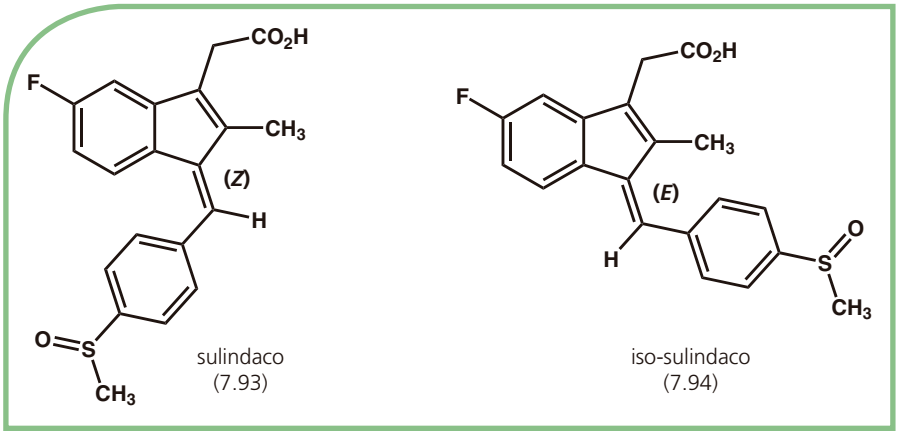


FIGURA **7.66** ▶ ISÔMEROS GEOMÉTRICOS DO SULINDACO.

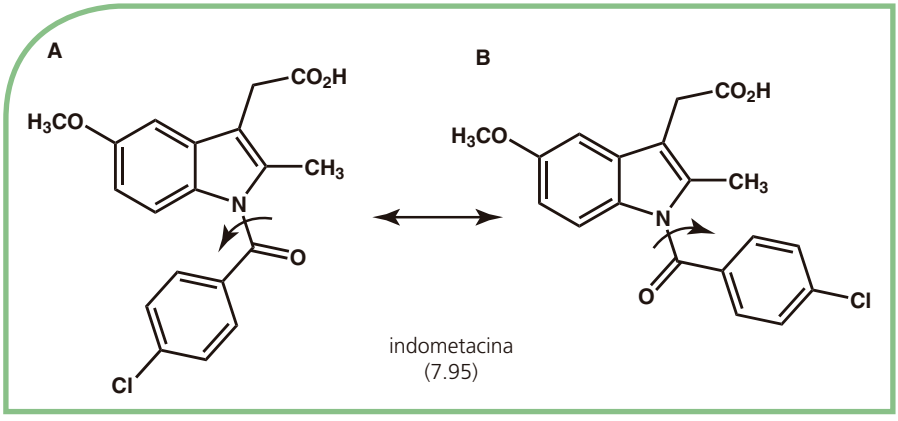


FIGURA **7.67** ▶ CONFÔRMEROS DA INDOMETACINA (7.95).

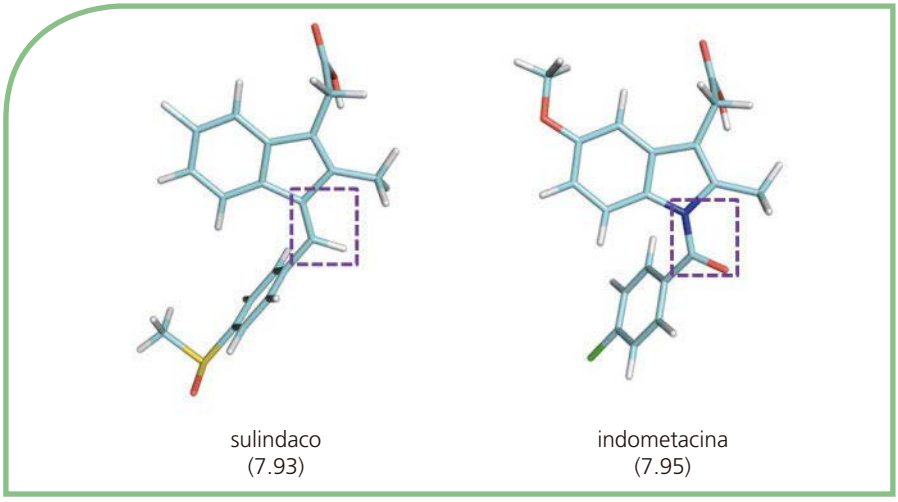


FIGURA **7.68** ▶ VISÃO ESTÉRICA COMPARATIVA DO SULINDACO (7.93) (ESQUERDA) E DA PROVÁVEL CONFORMAÇÃO BIOATIVA DA INDOMETACINA (7.95) (DIREITA) (PYMOL 1.4).

ASPECTOS CONFORMACIONAIS E CONFIGURACIONAIS NO DESENHO DE AGENTES ANTITROMBÓTICOS

A descoberta do envolvimento da tromboxana A_2 (TXA_2) na fisiopatologia de processos isquêmicos evidenciou a importância da tromboxana-sintase (TXS), enzima citocromo P_{450} (CYP450) dependente, que biotransforma o endoperóxido de prostaglandina H_2 (PGH_2) em TXA_2, como atraente alvo-terapêutico para o tratamento e prevenção do acidente tromboisquêmico (Figura 7.69).[47,48]

O desenho de protótipos de inibidores de TXS passou a atrair o interesse de diversos grupos de pesquisas. Estudos com derivados *N*-heterocíclicos funcionalizados, em razão da afinidade pelo CYP450, indicaram ação inibidora sobre a TXS. Também viabilizaram a descoberta do ozagrel (7.96),[49] derivado fenilacrílico de configuração (*E*), com estrutura extremamente simples, licenciado no Japão para uso no tratamento de tromboses, atuando como inibidor de TXS (TXSi) (Figura 7.70).

O ozagrel (7.96) foi o primeiro fármaco antitrombótico útil para o tratamento ou prevenção de quadros cardioisquêmicos e asmáticos, agindo por esse novo mecanismo de ação e representando uma autêntica inovação terapêutica. O desenho estrutural do ozagrel (7.96) foi racionalmente realizado por Kato e colaboradores. Eles desenvolveram um modelo topográfico para a TXS (Figura 7.70)[50] a partir do seu substrato natural, o endoperóxido de PGH_2, determinando a distância existente entre o término ácido carboxílico e o átomo de oxigênio (O-9) do sistema bicíclico presente na PGH_2.

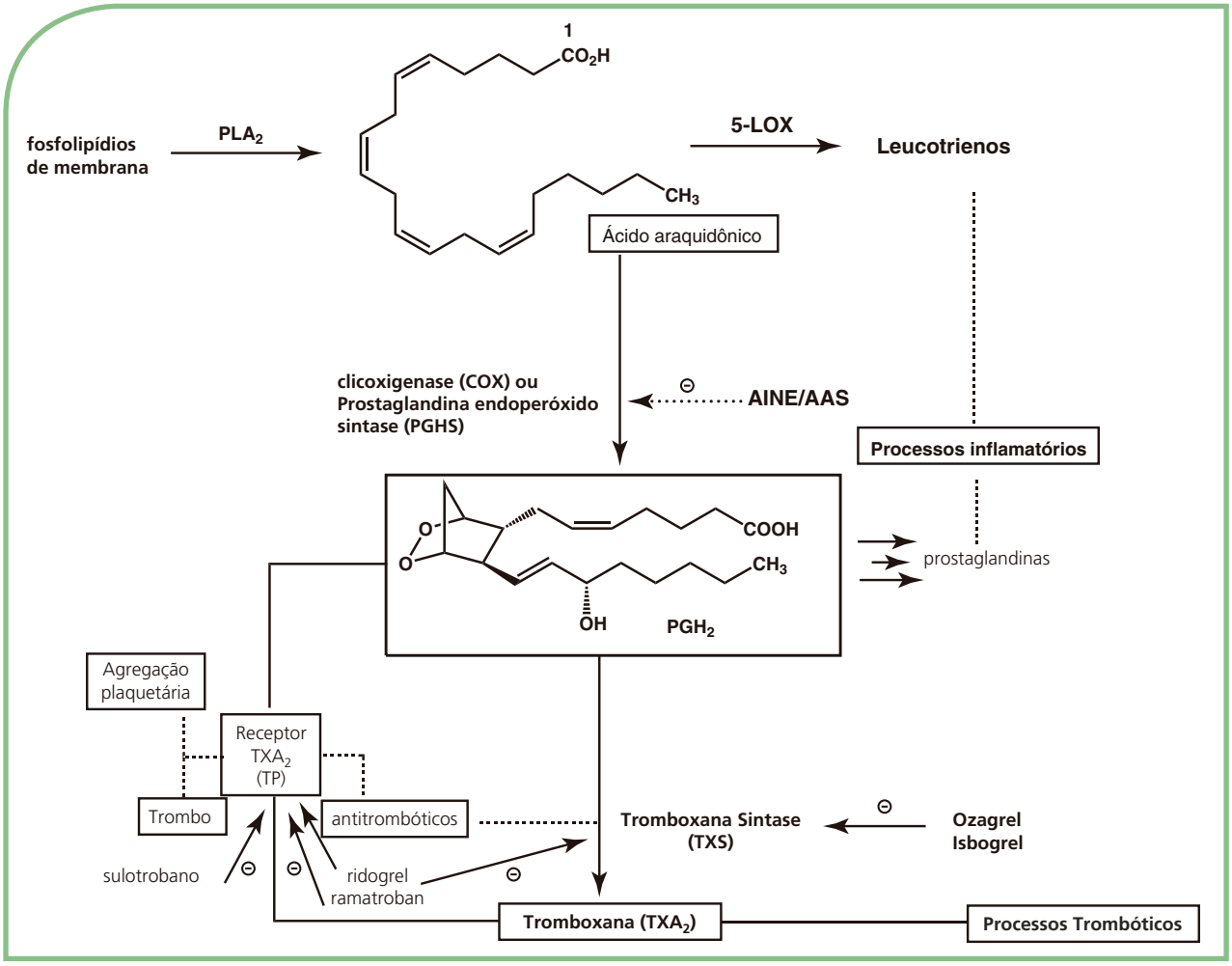


FIGURA **7.69** ▶ MECANISMO DE AÇÃO DE AGENTES ANTITROMBÓTICOS ATUANDO AO NÍVEL DA CASCATA DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO.

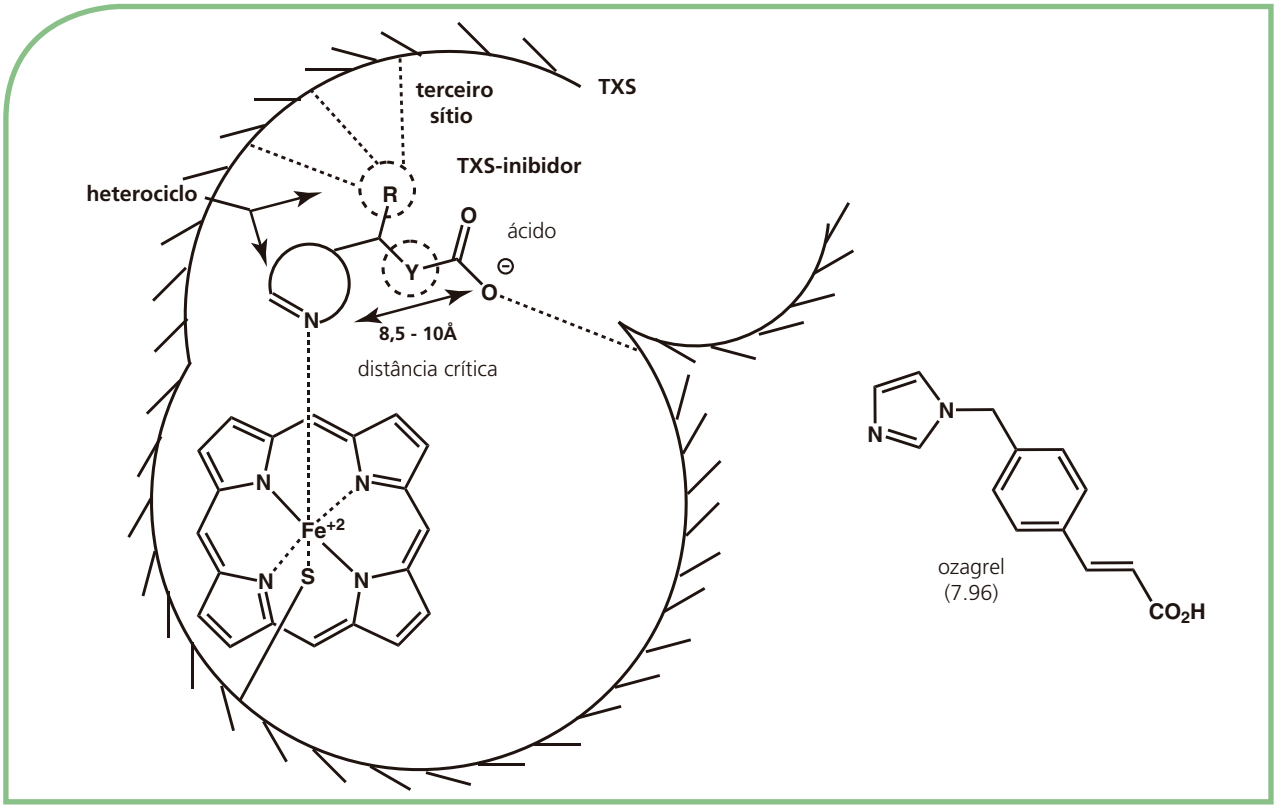


FIGURA **7.70** ▶ MODELO TOPOGRÁFICO DA TXS DESENVOLVIDO POR KATO E COLABORADORES QUE INSPIROU O DESENHO ESTRUTURAL DO OZAGREL (7.96), PRIMEIRO FÁRMACO ANTITROMBÓTICO ATUANDO COMO INIBIDOR DA TXS.

Considerando a maior energia de coordenação que o átomo de Fe^{+2} do CYP450, presente no sítio-ativo da TXS, apresenta frente ao nitrogênio, em relação ao oxigênio, esses autores modelaram derivados ácidos *N*-heterocíclicos carboxílicos, identificando no derivado imidazólico funcionalizado que corresponde ao ozagrel (7.96), a distância adequada para a interação do átomo de nitrogênio do núcleo imidazólico com o Ferro do sistema Heme da TXS e do ácido carboxílico terminal com aminoácidos complementares (Figura 7.70).

Os mesmos autores descobriram o isbogrel (7.97, Figura 7.71), inibidor da tromboxana sintase,[51] com o mesmo padrão estrutural ácido alquenilcarboxílico e a subunidade piridinil-estireno de configuração (*E*).

Estudos farmacológicos posteriores à descoberta desses inibidores de TXS (7.16-7.97) demonstraram que o bioprecursor de TXA_2, a PGH_2, de estrutura similar ao TXA_2, possuía, por esta razão, propriedades agonistas sobre os receptores de TXA_2 (TP) (Figura

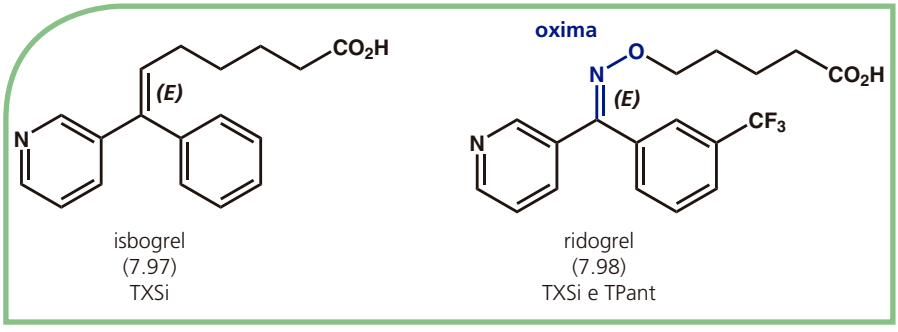


FIGURA **7.71** ▶ EXEMPLOS DE AGENTES INIBIDORES DE TXS E TPANT.

7.69), provocando efeitos pró-agregante plaquetários e reduzindo, portanto, a eficácia terapêutica dos TXSi. Tal observação indicou que agentes antitrombóticos mais eficazes, atuando na cascata do ácido araquidônico (CAA), seriam compostos com ação dupla TXSi e antagonista TP (TPant). Essa atividade dual permitiria prevenir, simultaneamente, a formação de TXA_2 pela inibição da TXS e a atividade agonista do precursor acumulado, isto é, PGH_2, pela ação TPant. Assim, foi desenvolvida uma segunda geração de agentes antitrombóticos, atuando ao nível da CAA e com ação dual TXSi/TPant. O ridogrel (7.98, R-68070, Figura 7.71),[52] um derivado ácido carboxílico funcionalizado com a função *O*-alquiléter de oxima, descoberto em 1990 pelos laboratórios Janssen, apresenta importantes propriedades antitrombóticas; ele atua como inibidor da enzima tromboxana sintase (TXS) e antagonista de receptores de tromboxana A_2 e apresenta a configuração (*E*), apresentando vantagens a seu análogo estrutural 7.97 (Figura 7.71).

Ao final da década de 80, a Bayer, em associação com empresa japonesa Nippon Shinyaku Co., descobriu o ramatrobano (7.99, Bayas®, Figura 7.72),[53] derivado ácido *N*-tetraidrocarbazola-propiônico que possui potentes propriedades antagonistas TP (TPant). Estudos farmacológicos com essa substância permitiram concluir que sua melhor indicação terapêutica seria como antiasmático e antialérgico, provavelmente por atuar também sobre CRTH2 ou GPR44, receptor da classe das proteínas acopladas à proteína G (GPCRs), que pertence à família de receptores de PGD_2. Os efeitos do ramatrobano (7.99) sobre DP_2 podem explicar sua atividade na inibição da migração de neutrófilos melhorando o estado de pacientes asmáticos.[54,55]

O ácido carboxílico homólogo inferior (7.100), apresentando a cadeia ácida acética em vez da subunidade ácida propiônica, *N*-conectado ao sistema tetra-hidrocarbazólico apresenta reduzida afinidade sobre TP com maior efeito sobre DP_2 e vem sendo estudado para reduzir a alopecia.[56-58]

Outro agente antitrombótico, agora com propriedades anticoagulantes, é o ximelagatrano (7.101, Exanta®, Figura 7.73),[59] pró-fármaco que atua por mecanismo farmacológico distinto do ramatrobano (7.102), sendo seu metabólito ativo (i.e., melagatrano, 7.99) um potente inibidor direto de trombina. Esse pró-fármaco com estrutura de natureza peptoide, de uso oral, foi lançado em 2004 pela Astra-Zeneca, na Europa, e proscrito em fevereiro de 2006, por provocar lesões hepáticas associadas à hepatite medicamentosa.[60,61]

ISOMERIA GEOMÉTRICA NO DESENHO DE FÁRMACOS NEUROATIVOS

A introdução de insaturações em uma molécula bioativa altera significativamente seu arranjo geométrico e conformacional. Entre os antidepressivos que atuam ao nível dos receptores serotoninérgicos ou como inibidores da enzima monoaminoxidase (MAO), principal rota de catabolismo de neurotransmissores da classe das aminas biogênicas ao nível do SNC, encontram-se exemplos ilustrativos do efeito da introdução de uma insaturação na molécula de um fármaco.

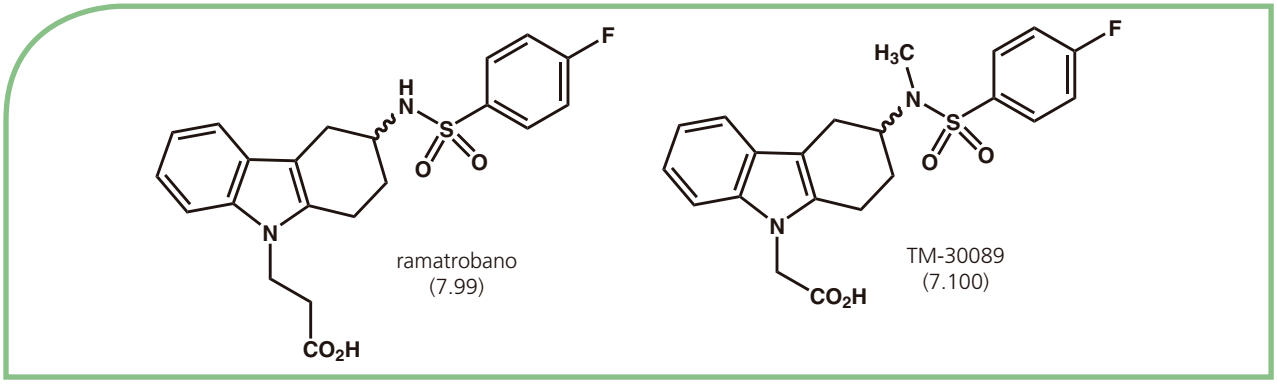


FIGURA **7.72** ▶ ESTRUTURA DO RAMATROBANO (7.99), FÁRMACO TPANT/DP_2ANT E DE TM-30089 (7.100), HOMÓLOGO INFERIOR *N*-METILADO COM PROPRIEDADES DP_{2ANT}.

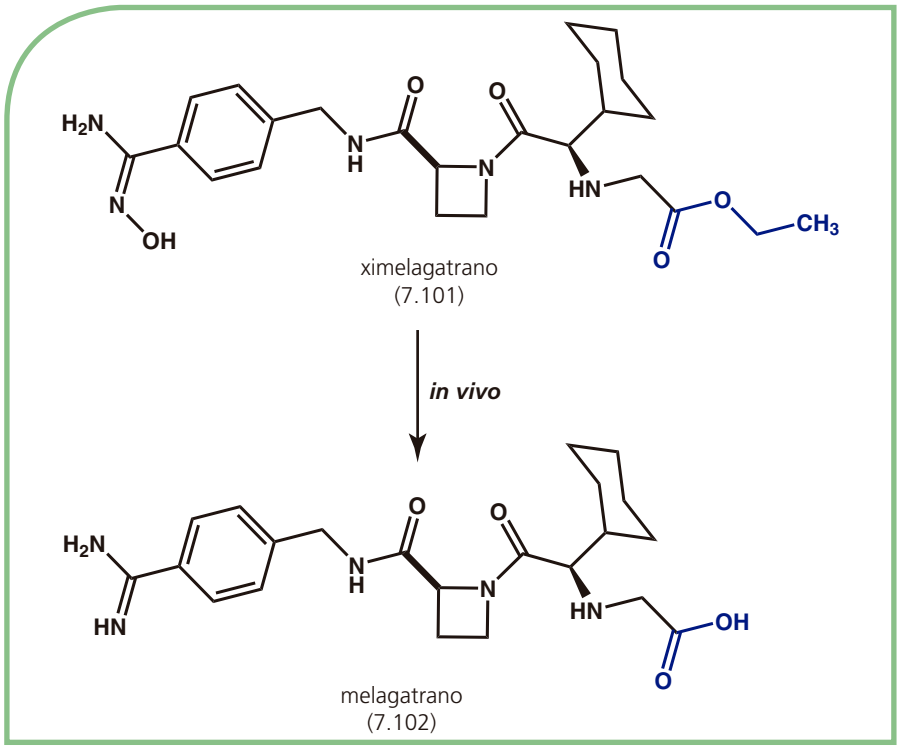


FIGURA **7.73** ▶ ESTRUTURA DO PRÓ-FÁRMACO XIMELAGATRANO (7.101) E SEU METABÓLITO ATIVO, MELAGATRANO (7.102).

Entre os antidepressivos tricíclicos (TCA) a amitriptilina (7.103) (Triptanol®),[62] descrita em 1962, é um dos principais representantes. Esse fármaco possui o sistema dibenzocicloeptenelidino (**a**) com uma insaturação exociclíca, em C-5, que comporta a cadeia alquilamina terciária (Figura 7.74).

Os anéis benzênicos dessa substância são equivalentes, não apresentando, portanto, isomeria geométrica. Entretanto, após metabolização oxidativa hepática das posições ativas desses anéis (p. ex., C-2), a introdução de um grupamento hidroxila pelo metabolismo leva os anéis benzênicos a não ser mais equivalentes; como consequência, o metabólito apresenta isomeria geométrica, e os diastereoisômeros bioformados podem apresentar comportamentos farmacológicos distintos (Figura 7.74).

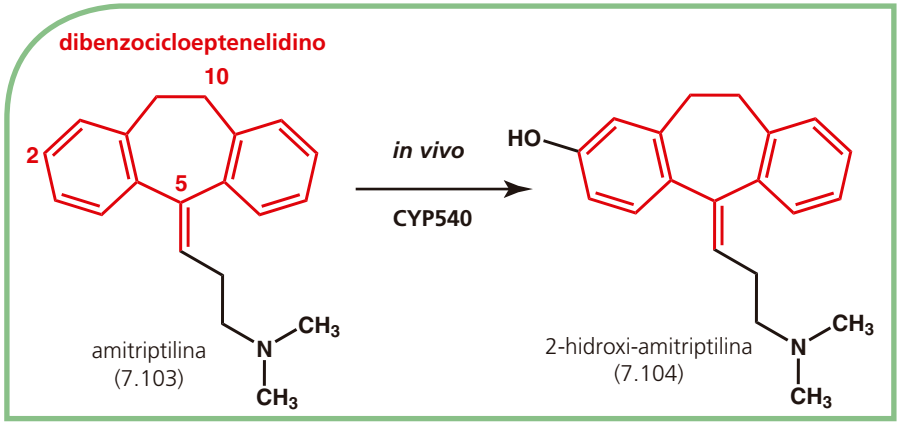


FIGURA **7.74** ▶ FORMAÇÃO DA 2-HIDROXIAMITRIPTILINA (7.104) APÓS METABOLISMO OXIDATIVO DO FÁRMACO ANTIDEPRESSIVO AMITRIPTILINA (7.103).

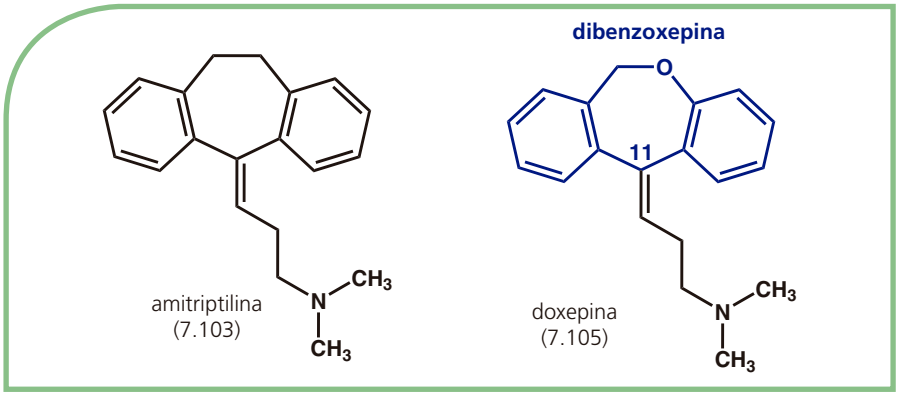


FIGURA 7.75 ▶ DOXEPINA (7.105), ANTIDEPRESSIVO BIOISOSTÉRICO A AMITRIPTILINA (7.103).

Modificação isostérica clássica no C-10 da amitriplina (7.103), pela substituição do metileno por um átomo de oxigênio, altera a natureza do anel central criando um sistema dibenzoxepínico (p. ex., 7.105, Figura 7.75), em que os dois núcleos benzênicos não são mais equivalentes. Embora poucas alterações conformacionais possam ser antecipadas entre o protótipo original metilênico (7.103) e a doxepina (7.105), este fármaco antidepressivo de primeira geração foi originalmente obtido, em 1962, como uma mistura de isômeros (*E*)-(*Z*) ao nível de C-11.* A avaliação farmacológica dessa mistura diastereoisomérica evidenciou um perfil farmacológico idêntico ao do protótipo 7.103.

Embora eficazes e amplamente utilizados, com destaque para a amitripitilina (7.103), os TCAs, cujo mecanismo molecular de ação não foi copletamente elucidado, apresentam efeitos sobre as enzimas oxidativas hepáticas dependentes do citocromo P450 (CYP450), que atuam de forma similar às três isoformas conhecidas da MAO, podendo provocar interações medicamentosas indesejáveis.

Modificações estruturais posteriores do protótipo amitripitilina (7.103), introduzindo-se uma insaturação em C-10/C-11 e *anelando* a cadeia alquilamina terciária, levou ao ciproeptadina (7.106), desenvolvido em 1965 nos laboratórios Merck (Figura 7.76).[63]

O composto 7.106 (Figura 7.76) apresentou propriedades antidepressivas, atuando não mais ao nível da MAO, mas sobre receptores serotoninérgicos. A introdução da insaturação no anel central de 7.106 alterou a conformação do sistema tricíclico em relação ao protótipo inicial 7.103, favorecendo sua coplanaridade, conforme evidenciado no espectro de UV, no qual se observou um novo cromóforo, distinto nas duas classes de compostos (i.e., 7.103 e 7.105).

Em analogia à amitripitilina (7.103), no derivado ciproeptadínico (7.106), os anéis benzênicos, quando não substituídos, se equivalem, e a estrutura deste fármaco é simétrica. Todavia, da mesma forma que o protótipo, a oxidação metabólica do sistema aromático, com predomínio em C-3, introduz dissimetria molecular produzindo um par atropoisomérico. Estudos estruturais com análogos funcionalizados em C-3, como ilustrado para o derivado tio-triflúormetilado (7.107, Figuras 7.76 e 7.77), permitiram evidenciar efeitos biológicos idênticos para os dois enantiômeros que puderam ser cineticamente resolvidos pelo emprego de derivados do ácido (*l*)-tartárico, explorando a natureza amínica do fármaco.

Os exemplos aqui estudados ilustram os efeitos estruturais causados pela presença de uma ligação dupla na molécula de um fármaco, determinando seu arranjo geométrico e conformacional, com importantes consequências para seu perfil farmacoterapêutico.

* De acordo com regras de nomenclatura, a numeração deste sistema heterocíclico é distinta do sistema dibenzocicloeptadiênico do protótipo.

FÁRMACOS COM INSATURAÇÕES

Derivados benzodiazepinodiônicos insaturados (p. ex., 7.108, Figura 7.78), apresentando a função acetilênica di-substituída, foram sintetizados como candidatos a antagonistas não peptídicos de receptores GPIIb/IIIa.[64] Esses peptídeos (GPIIb/IIIa) estão envolvidos na

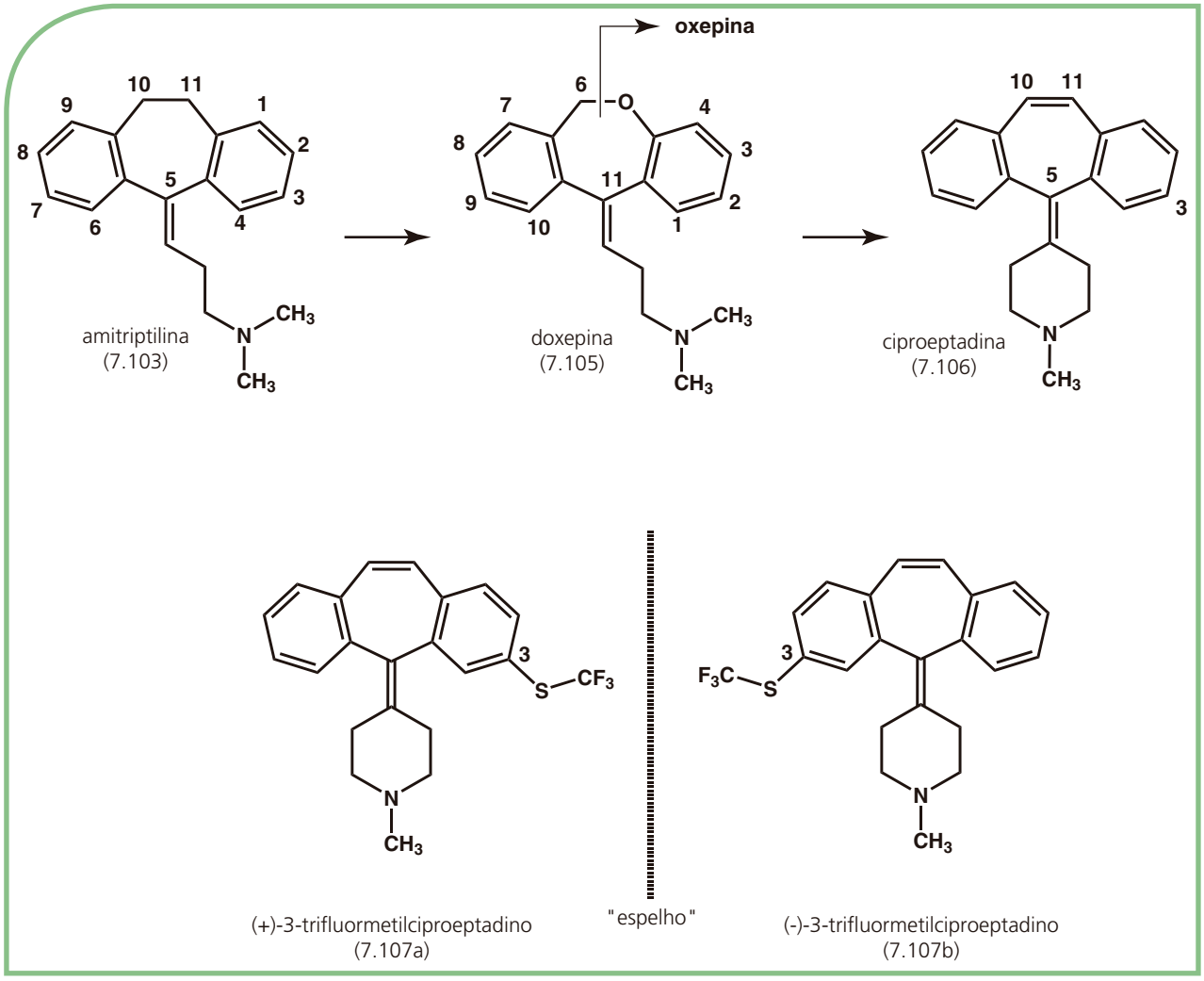


FIGURA **7.76** ▶ GÊNESE ESTRUTURAL DO CIPROEPTADINO (7.106) E O ANÁLOGO TRIFLUORMETILADO (7.107).

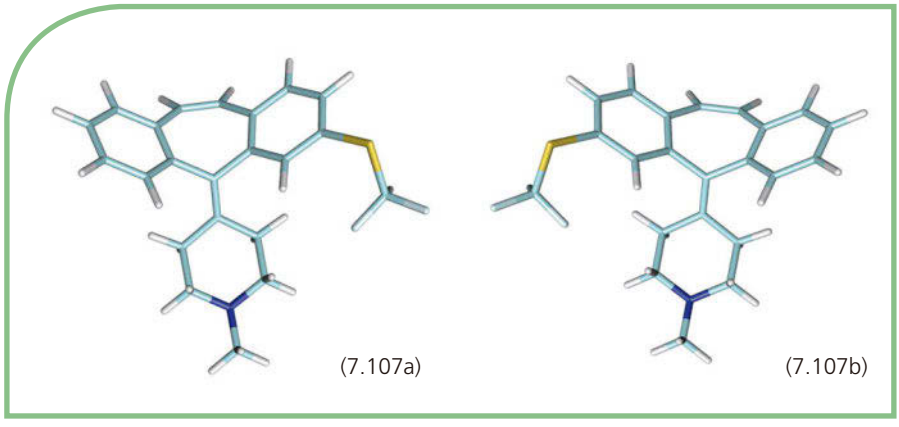


FIGURA **7.77** ▶ VISÃO ESTÉRICA DAS IMAGENS ESPECULARES DO DERIVADO CIPROEPTADINO TRICICLÍCO (7.107).

sinalização da função de aderência das plaquetas sanguíneas, sendo responsáveis pelos efeitos do fibrinogênio e do fator de von Wilebrand e, consequentemente, participam dos eventos trombóticos vasculares e cerebrais. Derivados peptídicos cíclicos, sintéticos, contendo a tríade peptídica Arg-Gly-Asp (RGD), apresentaram eficientes propriedades antagonistas de receptores GPIIb/IIIa, representando uma nova estratégia terapêutica possível para doenças trombóticas. Estudos conformacionais, por RMN ^{1}H, e simulação por dinâmica molecular desses derivados peptídeos ativos (p. ex., 7.108, Figura 7.78) permitiram a identificação dos derivados benzodiazepinodiônicos como unidades estruturais, não peptídicas, equivalentes aos protótipos peptídicos cíclicos. Os derivados desta classe, exemplificados na Figura 7.78, apresentaram similaridade topográfica com a tríade RGD, e mostraram-se potentes antagonistas não peptídicos de receptores GPIIb/IIIa.

Derivados benzodiazepinodiônicos existem como mistura de dois enantiômeros, conformacionalmente interconversíveis, com baixa energia de interconversão. O espec-

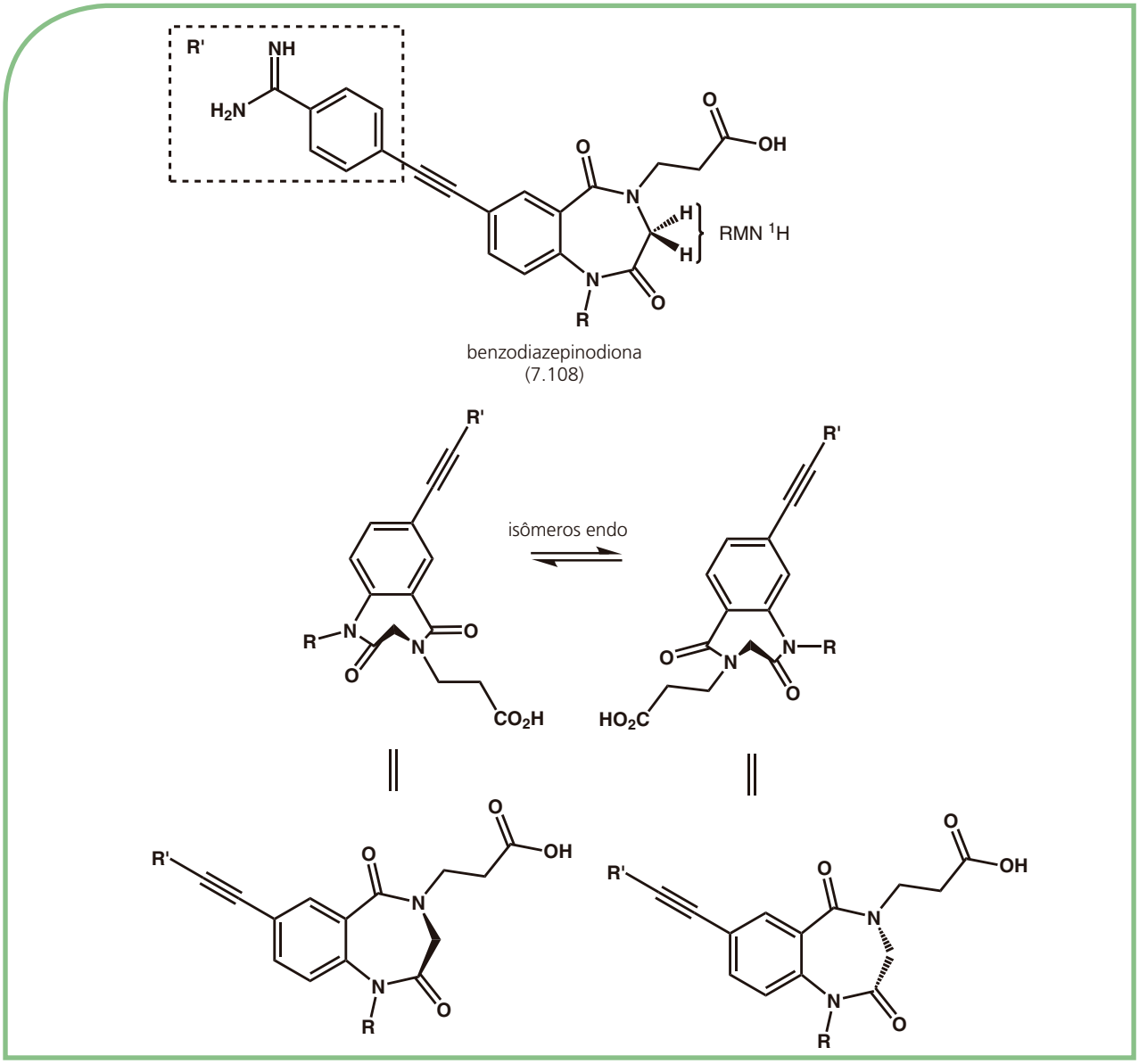


FIGURA **7.78** ▶ DERIVADOS BENZODIAZEPINODIÔNICOS ATROPOISOMÉRICOS, ANTITROMBÓTICOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE GPIIB/IIIA.

tro de RMN ^{1}H do composto 7.108 (R = CH_3) evidenciou um quarteto AB para os hidrogênios metilênicos em C-3 do anel diazepinodiônico de sete átomos, indicando uma lenta interconversão dos isômeros rotacionais. Estudos de RMN de H^1 à temperatura variável evidenciaram para este composto (7.108, R = CH_3) uma barreira de energia entre os dois confôrmeros atropoisoméricos de 17 kcal/mol, sendo o enantiômero *endo* o mais similar aos protótipos peptídicos ativos que contêm a tríade RGD.

Entre os fármacos com ligações triplas encontra-se o erlotinibe (7.109, Tarceva®, OSI-774/CP-358774),[65] um antineoplásico lançado para o tratamento de câncer de pulmão em 2004, desenvolvido pela Genentech e licenciado para a Roche. Este fármaco atua por importante mecanismo farmacológico, interferindo com a atividade do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), classificado como uma tirosina quinase (TK). O EGFR possui um domínio de ligação extracelular, um segmento transmembrânico e uma parte intracelular que contém o sítio TK, onde atua o erlotinibe (7.109, Figura 7.79). Este sítio de reconhecimento molecular, quando ativado, promove a autofosforilação do EGFR, o que inicia a cascata de transdução do sinal celular, indispensável à proliferação celular. A ativação do EGFR está relacionada com o processo de crescimento de tumores sólidos, metástase, angiogênese e inibição da apoptose. A estrutura química relativamente simples do erlotinibe (7.109) compreende alguns pontos farmacofóricos relevantes ligados ao sistema 4-arilaminoquinazolínico, em que se inclui a subunidade acetilênica (**–C≡H**).

A inibição da TK por derivados 4-arilaminoquinazolínicos (p. ex., 7.109) envolve interações do átomo N-1 do sistema heterocíclico, colocando o grupamento arilamina em um bolso hidrofóbico da TK, o que é favorecido pela presença do fragmento acetilênico de 7.109 (Figura 7.79). A natureza 4-aminofenilquinazolínica do fármaco permite que esta sub-unidade estrutural possa participar de interações com o sítio de reconhecimento da TK com uma, ou ambas, de suas formas protoméricas **A** e **B**, dependentes da presença da sub-unidade acetilênica por poder promover, por meio de efeitos eletrônicos, a extensão da conjugação, estabilizando-as (Figura 7.80).

O gefitinibe (7.110, ZD-1839, Iressa®)[66] é outro fármaco que atua pelo mesmo mecanismo; ele foi descoberto anteriormente, em 2003, pela Astra-Zeneca, e possui o mesmo padrão fenil-heterocíclico do erlotinibe e provavelmente foi o protótipo deste *me-too*. Os tinibes serão mais bem estudados no Capítulo 12.

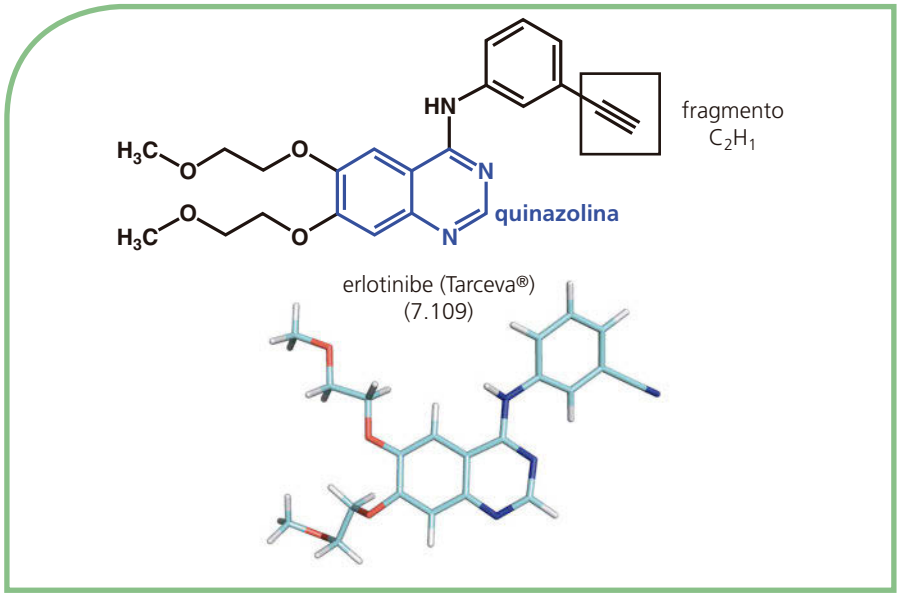


FIGURA **7.79** ▶ ESTRUTURA 2D E 3D DO ERLOTINIBE (7.109) (PYMOL 1.4).

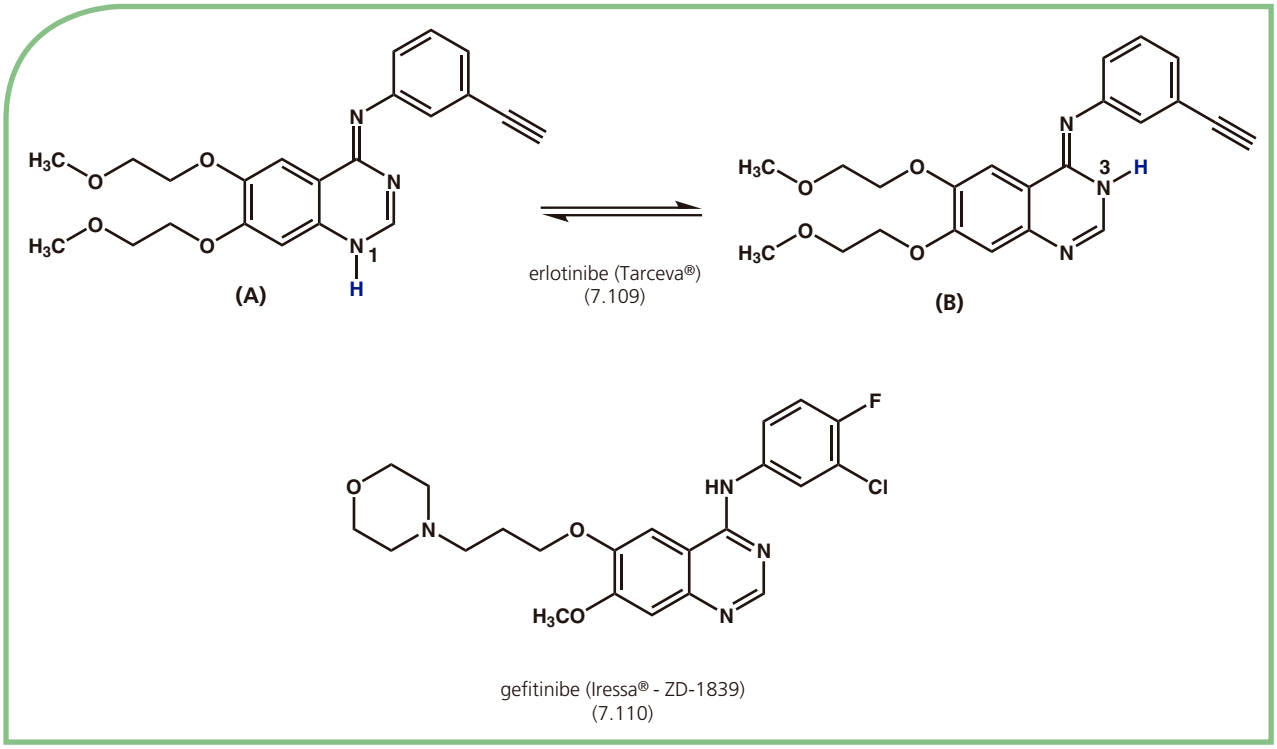
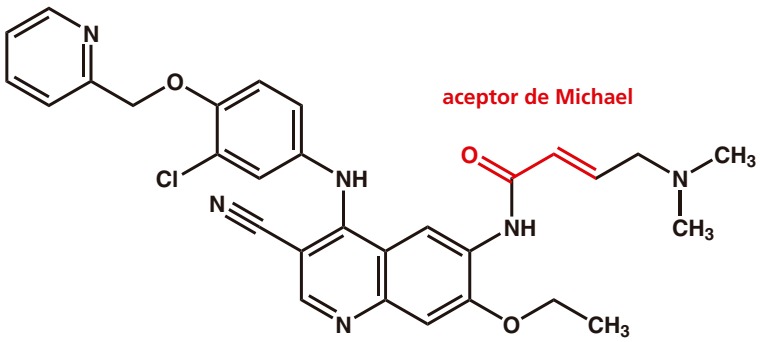


FIGURA **7.80** ▶ TAUTÔMEROS DO ERLOTINIBE (7.109) E ESTRUTURA DO GEFITINIBE (7.110).

Entre os inibidores de TK com propriedades anticâncer, recentemente foram bioensaiados derivados com fragmentos eletrofílicos como enonas e epóxidos ativados, e outras funcionalidades equivalentes, que atuam como aceptores de Michael, visando à inibição irreversível dessas enzimas.[67,68] Entre alguns pode-se registrar o neratinibe[69] (7.111), que apresenta em sua estrutura o padrão farmacofórico diarilamina funcionalizado com uma função amida α,β-insaturada presente. Este fármaco encontra-se em fase de ensaios clínicos finais para ao tratamento de câncer de mama, e foi desenvolvido como inibidor de Her-2 e antagonista de receptor do fator de crescimento epidérmico humano.

Um segundo exemplo de fármacos inibidores irreversíveis lançados recentemente é o carfilzomibe[70] (7.112, Kyprolis®), desenvolvido pela Onyx Pharmaceuticals, Inc., que apresenta em sua estrutura um tetrapeptídeo com a função aceptora de Michael representada por uma α-epoxicetona que é inibidor seletivo de proteassoma (Figura 7.81). Este fármaco, aprovado em 2012 pelo FDA, foi desenvolvido originalmente pela Proteolix Inc. a partir de um produto natural que possuía a mesma funcionalidade; a epoxomicina (7.113), descoberta por pesquisadores da Universidade de Yale, EUA – e apresentou importante propriedade antiproliferativa.

A Figura 7.82 ilustra as estruturas de alguns fármacos inibidores irreversíveis de quinases (7.117-7.121), indicando as funcionalidades reativas.[67,68,71,72]



neratinibe
(7.111)

ISÔMEROS DE POSIÇÃO (REGIOISÔMEROS)

A diferença de propriedades físico-químicas entre compostos diastereoisoméricos foi reconhecida

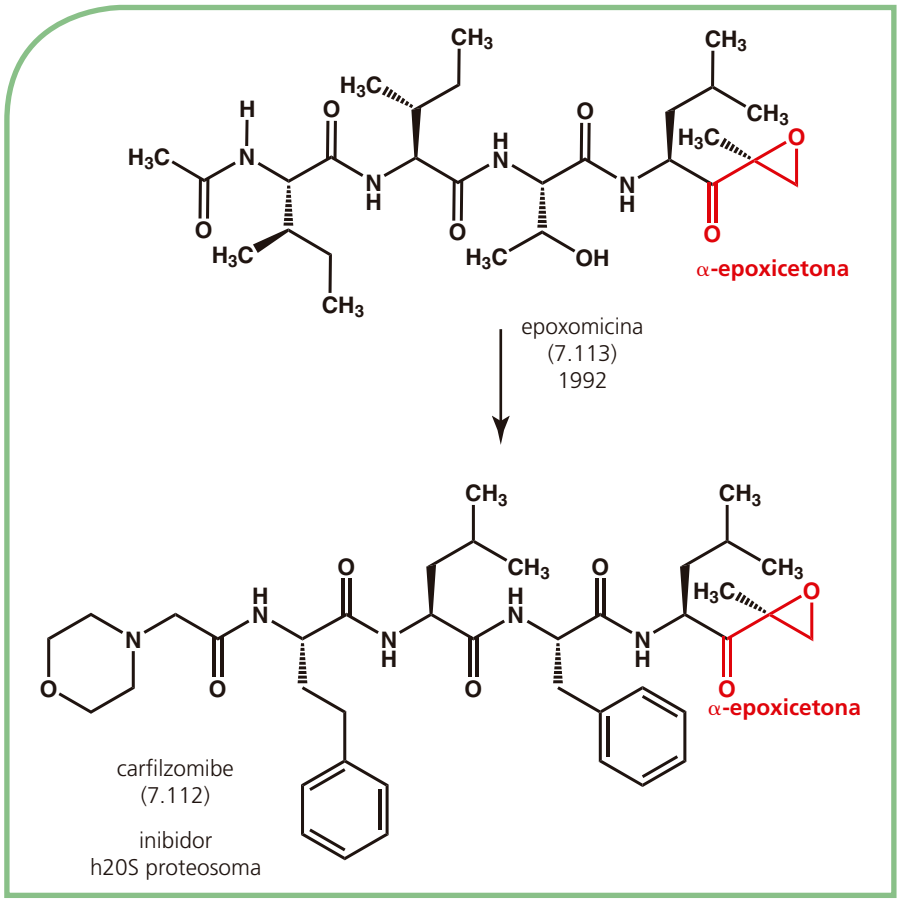


FIGURA 7.81 ▶ GÊNESE ESTRUTURAL DO CARFILZOMIBE (7.112), INDICANDO A FUNÇÃO α-EPOXICETONA.

há longo tempo. Essas distintas propriedades justificam as diferenças de atividades farmacológicas observadas entre eles, a começar por seus comportamentos farmacocinéticos, conforme exemplos estudados neste capítulo.

Um exemplo ilustrativo complementar diz respeito a uma série de derivados não peptídicos, antagonistas do fator 1 de liberação de corticotrofina (CRF1), em que se encontram os derivados diaminopirimidínicos (7.119) e (7.120), diferenciando-se entre si apenas pela posição de um dos átomos de nitrogênio do anel pirimidínico, sendo, portanto, diastereoisômeros (Figura 7.83). O valor da constante de afinidade (Ki) observado para essas substâncias variou, espetacularmente, de 30 nM a mais de 10.000 nM entre os dois isômeros de posição (Figura 7.83).[73,74]

No âmbito dos derivados antitrombóticos foram descobertos, no LASSBio da UFRJ novos compostos-protótipos desenhados como híbridos entre o ximelagatrano (7.101),[59] e de derivados NAH antiplaquetários. Esses novos híbridos* (p. ex., 7.121-7.123, Figura 7.84), pertencentes à classe de derivados benzossulfonatos funcionalizados regioisoméricos são compostos não peptídicos, destacando-se LASSBio-693 (7.121), LASSBio-743 (7.122) e LASSBio-752 (7.123),[75] com importantes propriedades antitrombóticas *in vivo*. Entre esses três regioisômeros (7.121, 7.122 e 7.123, Figura 7.84), o isômero *orto* (LASSBio-743, 7.122) revelou perfil de atividade farmacológica distinta dos isômeros *meta* e *para*; isso se deve à diferente conformação adotada pela cadeia NAH em relação à subunidade arilsulfonato de 7.122, quando comparada àquela encontrada em 7.121 e 7.123 (Figura 7.85). A presença do substituinte *orto*-metila no anel benzodioxola também foi crucial para a atividade observada, num típico exemplo de efeito *orto*.

* O estudo da hibridação molecular como estratégia para o desenho de novos candidatos a protótipos de fármacos será estudado no Capítulo 9.

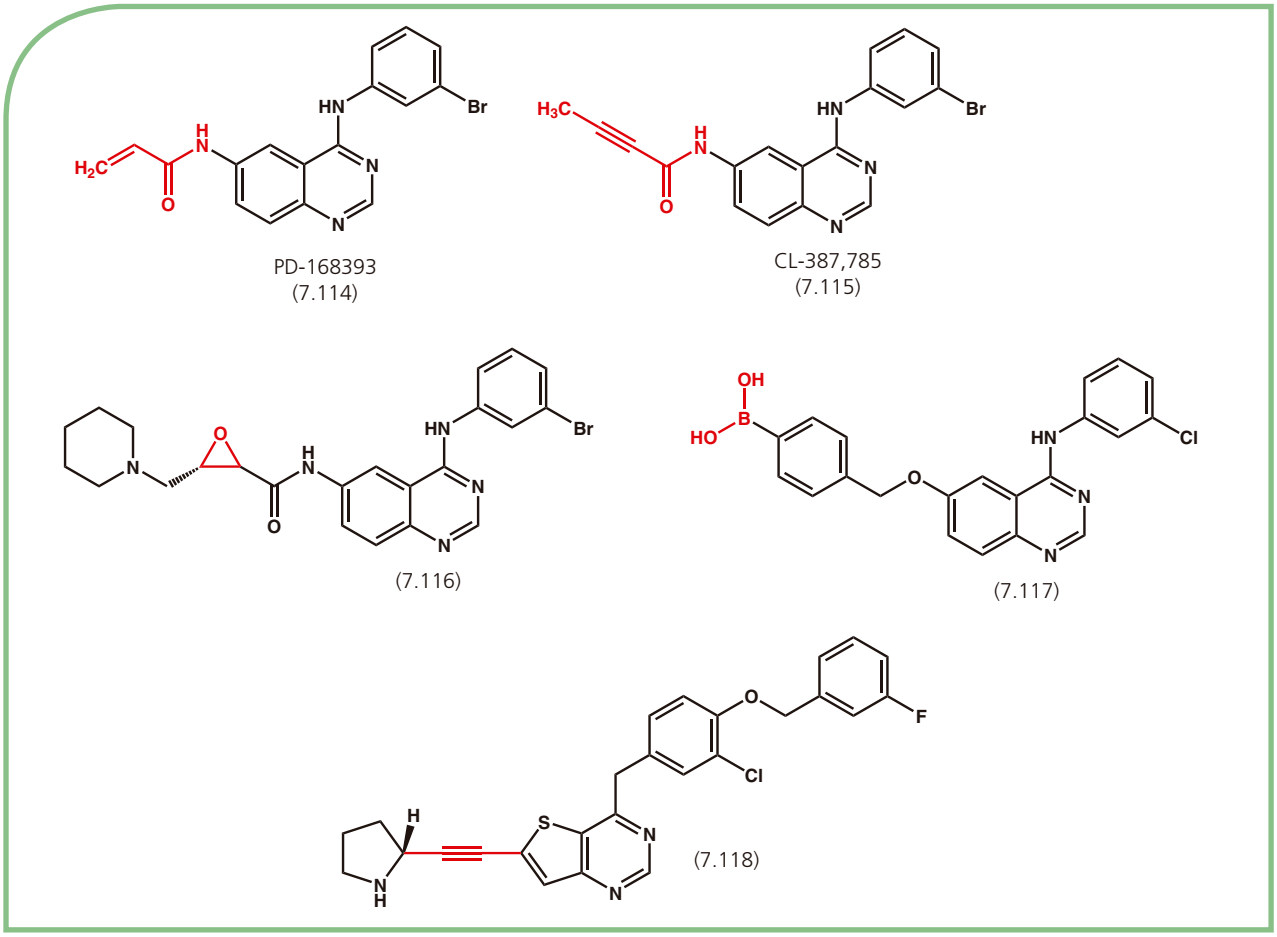


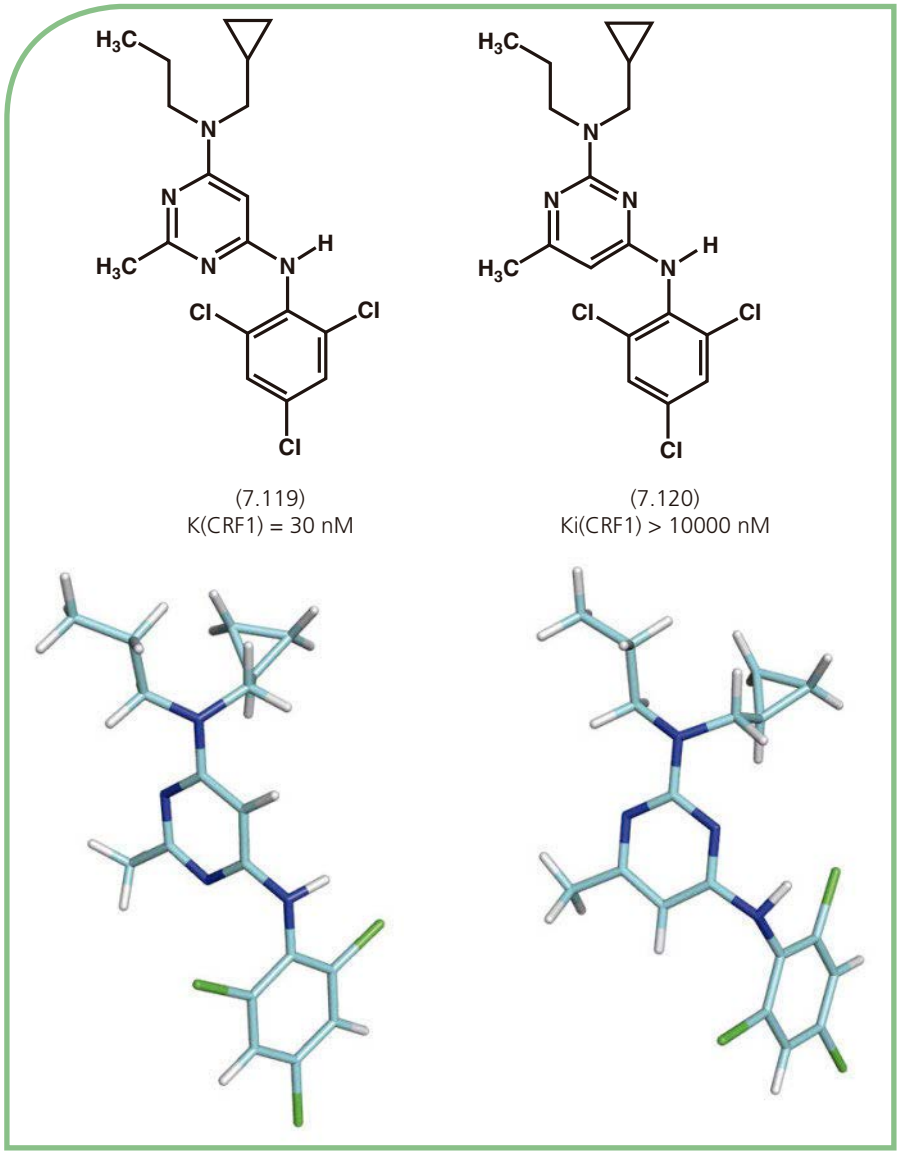
FIGURA **7.82** ▶ EXEMPLOS DE INIBIDORES IRREVERSÍVEIS DE QUINASES QUE APRESENTAM FUNÇÕES ORGÂNICAS REATIVAS.

IMPORTÂNCIA DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA

O conhecimento da configuração absoluta do centro estereogênico de uma molécula bioativa, particularmente um fármaco, é indispensável à completa compreensão dos fatores estruturais envolvidos e relacionados com sua atividade.

Devido à sua natureza proteica, os biorreceptores são enantioespecíficos, discriminando antípodas. Assim, fármacos empregados como misturas racêmicas podem compreender apenas um enantiômero bioativo, denominado *eutômero*, termo criado por Ariëns e colaboradores[76] em 1976. O outro enantiômero, denominado *distômero*, pode não apresentar nenhuma atividade relacionada ao eutômero, ou ser reconhecido enantioespecificamente por outro tipo de biorreceptor, apresentando um perfil farmacológico distinto ou propriedades tóxicas.

O exemplo mais clássico do efeito enantioespecífico de um fármaco é o da talidomida (7.124) (Figura 7.86).[77-81] Este derivado di-imídico foi desenvolvido na Alemanha para emprego como antiemético, particularmente recomendado para atenuar os efeitos desconfortáveis do enjoo matinal em gestantes. À época, nada se conhecia dos efeitos enantioespecíficos dos fármacos quirais, que eram habitualmente empregados como racematos. O emprego da talidomida (7.124) levou ao nascimento de crianças com severas deformações, fruto dos efeitos teratogênicos que um de seus antípodas causava, conforme foi estabelecido mais tarde. Esse lamentável episódio contribuiu para que os estudos do metabolismo dos fármacos se intensificassem e permitiu a identificação da importância da enantioespecificidade na resposta farmacológica dos fármacos.



(7.119)
K(CRF1) = 30 nM

(7.120)
Ki(CRF1) > 10000 nM

FIGURA 7.83 ► ESTRUTURAS 2D E 3D DOS ISÔMEROS DE POSIÇÃO (7.119) E (7.120) (PYMOL 1.4).

Em junho de 2006, o FDA aprovou um derivado originado da talidomida, denominado lenalidomida (7.125, Revlimid®),[82-85] que fora desenvolvido pela Celgene, EUA, como fármaco com atividade superior à própria talidomida (lançada em maio do mesmo ano, com a denominação fantasia Thalomid®) e com melhor perfil de propriedades imunorreguladoras; este fármaco é indicado para o tratamento do mieloma múltiplo (MM) por atuar no controle da angiogênese por meio da modulação da resposta do fator de necrose tumoral-α, da citocina NFκB e dos receptores para o fator do crescimento do endotélio vascular (VEGFA ou VEGF) (Figura 7.86).

O propranolol (7.8, Figura 7.87) é um exemplo ilustrativo. O eutômero é o enantiômero (*S*) que possui as propriedades β-bloqueadoras. O distômero, enantiômero (*R*), interfere com o metabolismo dos hormônios esteroidais em mulheres, provocando infertilidade reversível em mulheres precocemente hipertensas.[86]

A indacrinona (7.126, Figura 7.87), um agente diurético da classe dos ácidos oxi-fenilacéticos, estruturalmente relacionados ao ácido etacrínico (7.127), é um exemplo

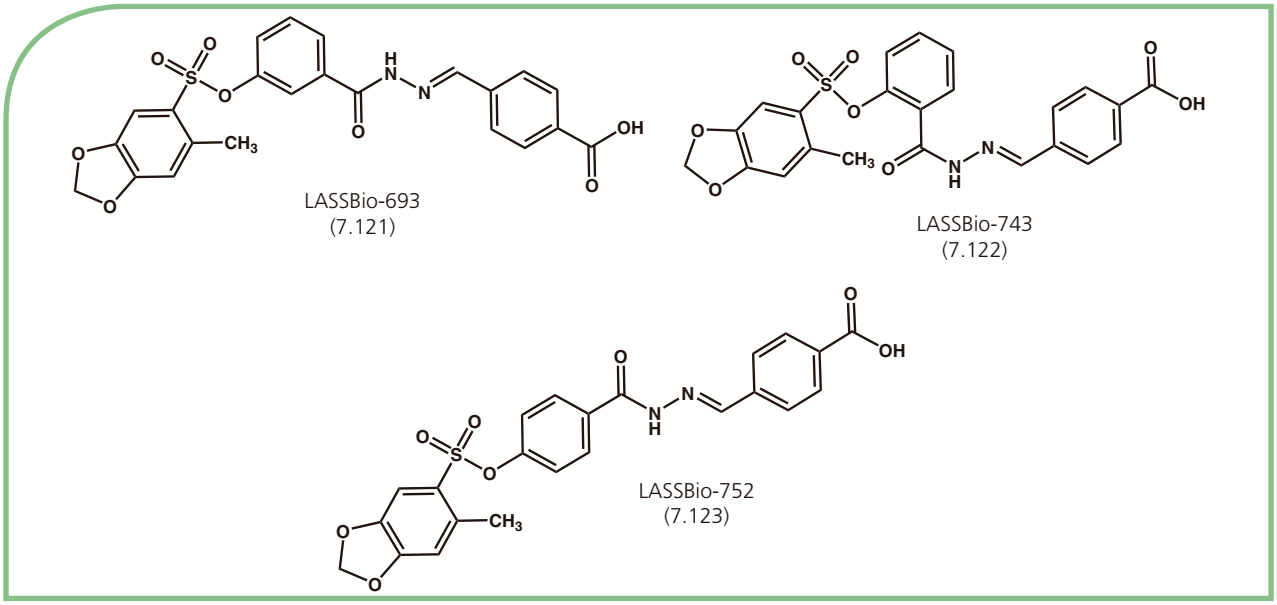


FIGURA **7.84** ▶ AGENTES ANTITROMBÓTICOS REGIOSOMÉRICOS LASSBio-693 (7.121), LASSBio-743 (7.122) E LASSBio-752 (7.123).

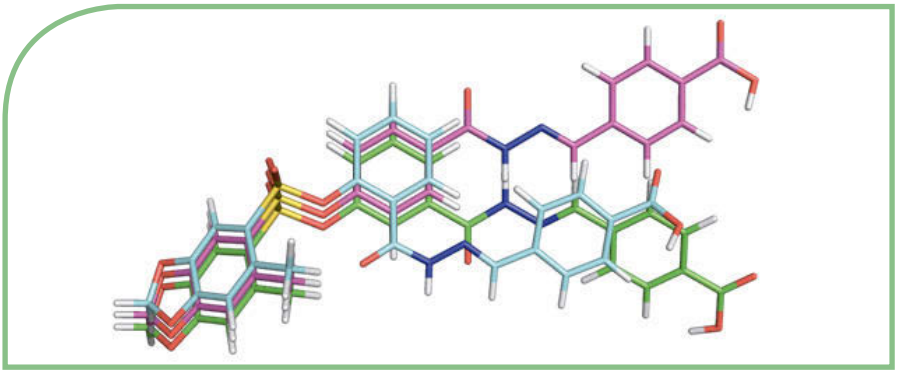
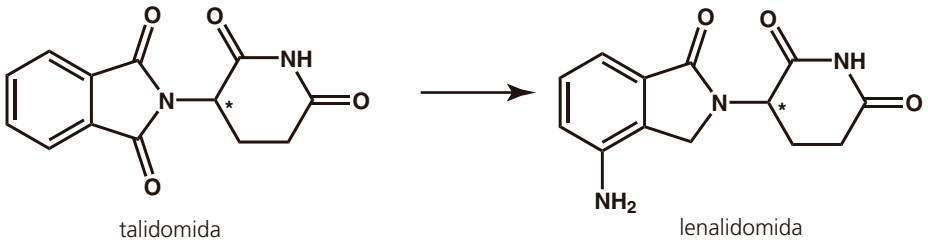


FIGURA **7.85** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DOS DERIVADOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE TROMBINA, LASSBio-693 (7.121, EM VERDE), LASSBio-743 (7.122, EM AZUL) E LASSBio-752 (7.123, EM ROSA), EVIDENCIANDO A SIMILARIDADE ESTRUTURAL DESTES REGIOISÔMEROS (PYMOL 1.4).

elucidativo da importância do conhecimento da configuração absoluta dos fármacos. O eutômero deste fármaco (7.126) é o enantiômero (+) que também é responsável pelos efeitos indesejáveis, representados pela retenção de ácido úrico. Foi evidenciado que o distômero, enantiômero (−), apresenta propriedades opostas, sendo um agente uricosúrico, reduzindo os níveis de ácido úrico. Esse comportamento particular da indacrinona (7.126) determinou que seu emprego fosse feito como uma mistura enantiomericamente enriquecida no eutômero.[86]

O ibuprofeno (7.128, Figura 7.87), derivado AINE da classe dos ácidos arilpropiônicos, denominada profenos, tem como eutômero o enantiômero (*S*), que apresenta biodisponibilidade diferente do distômero, isômero (*R*), que tem maior afinidade com as proteínas plasmáticas. Além deste comportamento farmacocinético distinto, o distômero sofre enantio-inversão enzimática, levando o racemato, quando empregado, a sofrer resolução parcial na biofase, em favor do eutômero.[86]

O propoxifeno (7.129, Figura 7.87), da mesma forma que o cloranfenicol (7.130, Figura 7.88), com dois centros estereogênicos, também existe como quatro estereoisôme-



talidomida
(7.124)

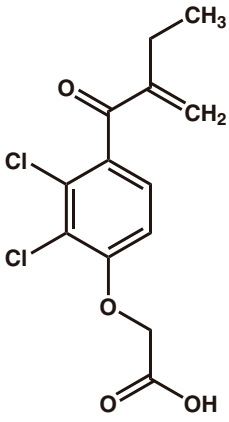
lenalidomida
(7.125)

FIGURA **7.86** ▶ TALIDOMIDA (7.124) E LENALIDOMIDA (7.125).

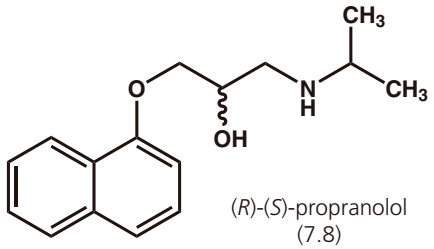
ros, sendo dois pares de enantiômeros. O isômero (2*S*,3*R*)-dextropropoxifeno (Darvon®) possui potentes propriedades analgésicas, enquanto o antípoda (2R,3S)-levopropoxifeno (Novrad®) apresenta propriedades centrais ao nível do centro da tosse, sendo um potente antitussígeno.[86]

O cloranfenicol (7.130, Figura 7.88) possui dois centros estereogênicos, apresentando-se como quatro estereoisômeros, sendo dois pares de enantiômeros. A atividade antibiótica deste fármaco reside predominantemente no isômero *D*-(-)-*treo*-cloranfenicol, conforme ilustra a Figura 7.88.[87]

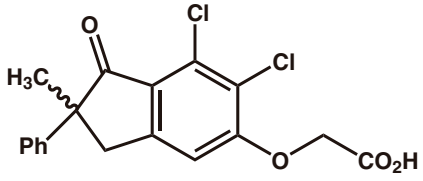
Outro exemplo interessante é o do derivado *N*-hidroxipirrolidinona. O isômero (*R*, 7.131) apresenta propriedades agonistas para o sítio da glicina dos receptores NMDA do glutamato, enquanto o enantiômero (*S*, 7.132) tem propriedades sedativas, desvinculadas deste receptor. Estudos conformacionais com este composto indicaram que a atividade do enantiômero (*R*)-(+) deve-se à orientação pseudoaxial do grupamento amina. Com base nessas observações, Leeson e colaboradores sintetizaram o homólogo 4-(*R*)-metilado



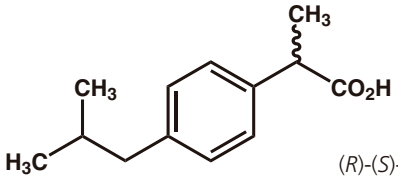
ácido etacrínico
(7.127)



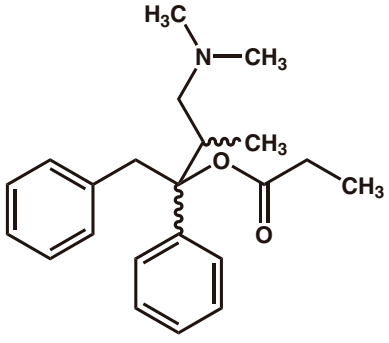
(*R*)-(*S*)-propranolol
(7.8)



(*R*)-(*S*)-indacrinona
(7.126)

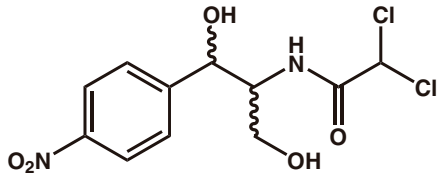


(*R*)-(*S*)-ibuprofeno
(7.128)



2(*RS*)-3(*RS*)-propoxifeno
(7.129)

FIGURA **7.87** ▶ ALGUNS EXEMPLOS DE FÁRMACOS QUIRAIS.



cloranfenicol
(7.130)

Isômero	AAM
D-(-)-*treo*-cloranfenicol	100
L-(+)-*eritro*-cloranfenicol	1.-2
L-(+)-*eritro*-cloranfenicol	<0,4
D-(-)-*eritro*-cloranfenicol	<0,4

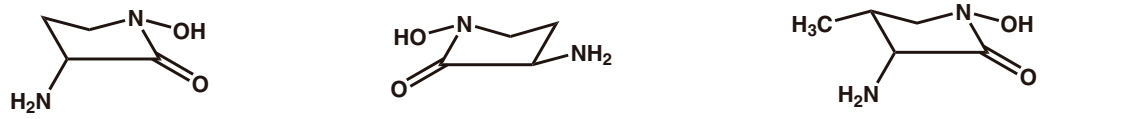
FIGURA 7.88 ▶ ATIVIDADE ANTIMICROBIANA (AAM) DOS ISÔMEROS DO CLORANFENICOL (7.130).

(7.133, Figura 7.89),[88,89] em que a orientação axial do grupamento amina é favorecida, aumentando a atividade agonista no sítio glicina do receptor NMDA do glutamato.

A resolução do fármaco anti-helmíntico tetramizola (7.134, Figura 7.90), empregado como racemato, forneceu dois enantiômeros ativos, a S-(−)-levamisola (7.135), com potentes propriedades anti-helmínticas e imunoestimulantes, e a R-(+)-levamisola (7.136), com propriedades ao nível do SNC.[90]

O amperozida (7.137, Hogpax®, Figura 7.91)[91,92] é um derivado piperazínicocarboxamídico com potentes propriedades antagonistas de receptores 5-HT_2A, com ação antipsicótica. A unidade *para*-fluorfenilmetano em sua estrutura previne a existência de centros estereogênicos e impede a formação de metabólitos quirais, como os que são formados no análogo não fluorado (7.138), originando 7.139 (Figura 7.91).

Inúmeros exemplos são conhecidos dos efeitos enantio-específicos dos fármacos.

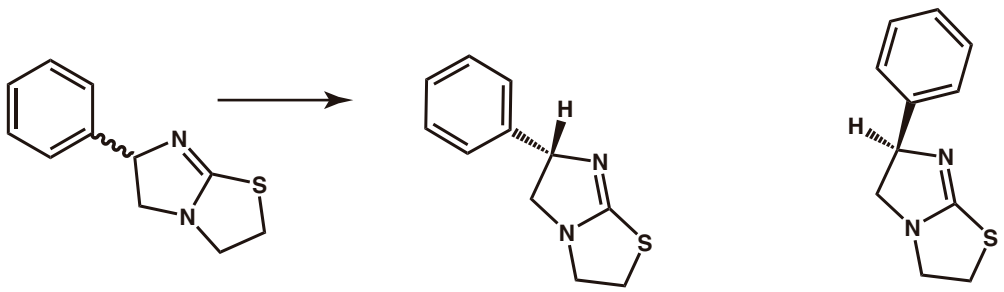


(*R*)-(+)-*N*-hidroxipirrolidinona
(7.131)

(*S*)-(-)-*N*-hidroxipirrolidinona
(7.132)

(*R*)-(+)-*N*-hidroxi-4-(*R*)-metilpirrolidinona
(7.133)

FIGURA 7.89 ▶ *N*-HIDROXIPIRROLIDINONA QUIRAIS COM ATIVIDADE CENTRAL.



tetramizola
(racemato)
(7.134)

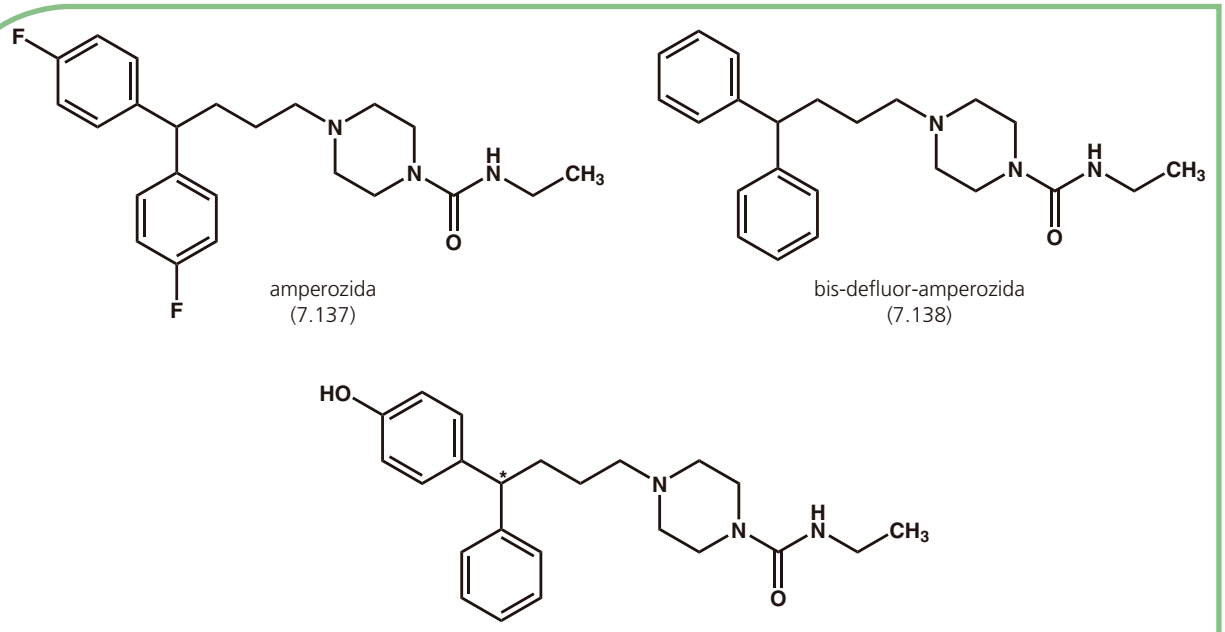
(*S*)-(-)-levamizola
(7.135)

nematocida e
imunoestimulante

(*R*)-(+)-levamizola
(7.136)

antidepressivo

FIGURA 7.90 ▶ TETRAMIZOLA (7.134) RACÊMICA E SEUS ENANTIÔMEROS (7.135) E (7.136).



amperozida (7.137)

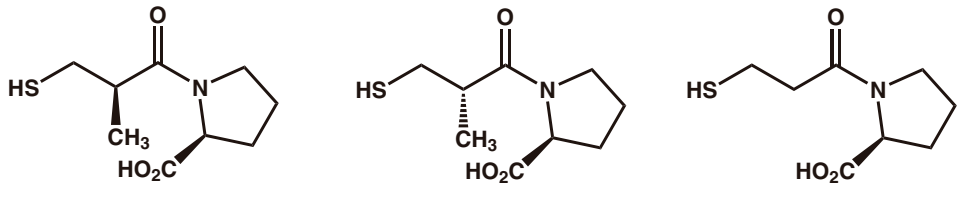
bis-defluor-amperozida (7.138)

metabólito do bis-defluor-amperozida (7.139)

FIGURA **7.91** ▶ AMPEROSIDO (7.137) E ANÁLOGOS FUNCIONALIZADOS.

O captopril[93] (7.140, Figura 7.92) possui em sua estrutura dois centros assimétricos, sendo um na subunidade pirrolidínica, oriunda da (*L*)-prolina, e o outro correspondendo ao centro estereogênico da cadeia sulfidrílica, substituído por um grupamento metila. O epímero deste centro estereogênico, *epi*-captopril (7.141, Figura 7.92), apresentou modesta atividade inibidora da enzima conversora de angiotensina (ECA), enquanto o derivado desmetilado (7.142, Figura 7.92) foi dez vezes mais ativo, ilustrando o efeito nefasto à atividade que o grupamento metila provoca no *epi*-captopril (7.141), fruto de sua configuração inadequada ao reconhecimento molecular pela metaloenzima conversora de angiotensina (ECA).

Outro importante exemplo de classe terapêutica em que a configuração absoluta é decisiva para o efeito farmacológico diz respeito aos antialérgicos antagonistas de receptores de histamina do subtipo 1 (H_1), que tem o fármaco aquiral difenilidramina (7.143, Benadril®) como marco entre os derivados de 1ª geração. Estudos subsequentes das relações entre a estrutura química e a atividade antagonista de receptores H_1, tendo 7.143 como protótipo, levaram à identificação da dexclorfenilamina (7.144) (Figura 7.93), bio-



captopril (7.140)

epi-captopril (7.141)

demetil-captopril (7.142)

FIGURA **7.92** ▶ CAPTOPRIL (7.140) E ANÁLOGOS (7.141) E (7.142).

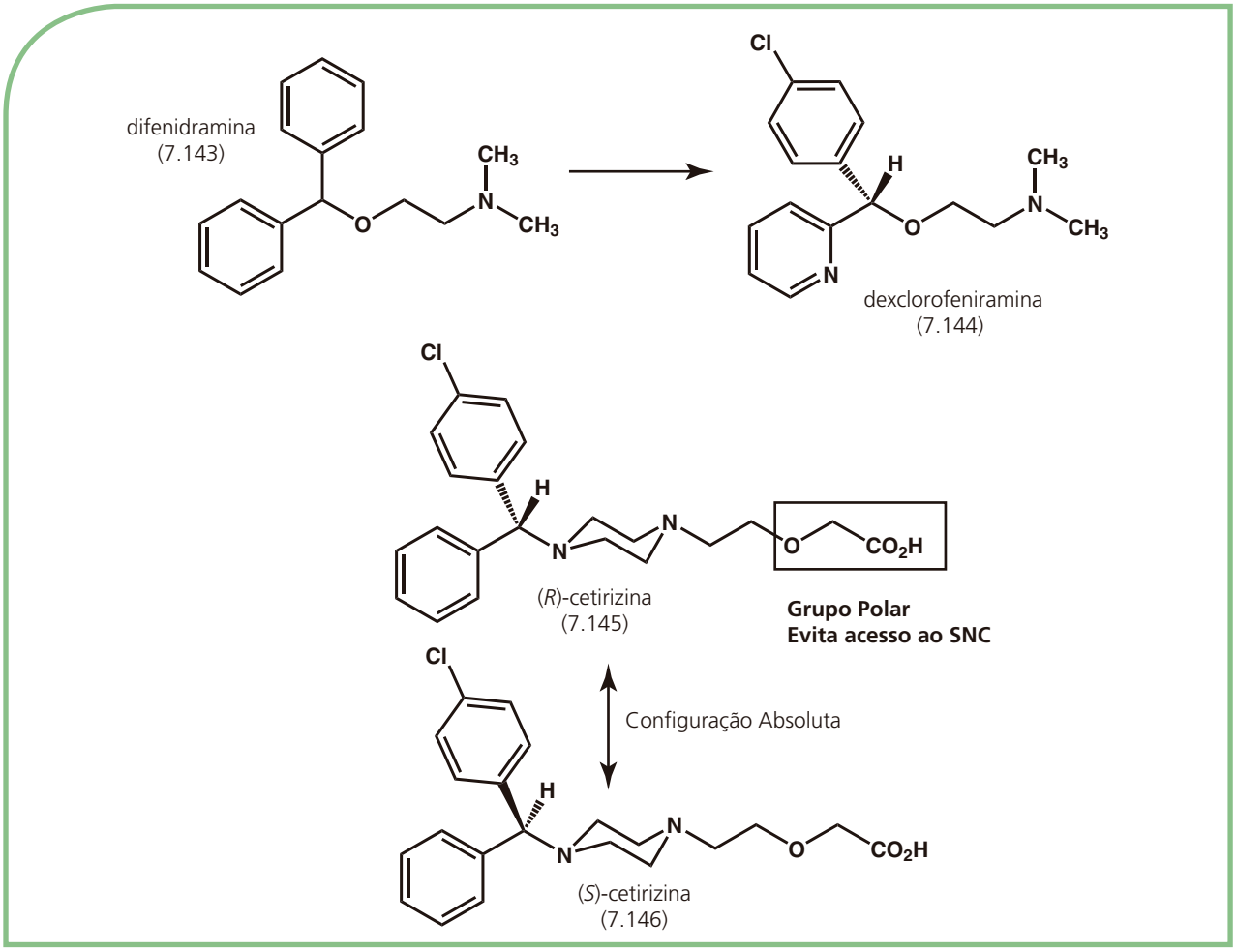


FIGURA **7.93** ► A IMPORTÂNCIA DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA EM FÁRMACOS ANTI-HISTAMÍNICOS ANÁLOGOS A DIFENILIDRAMINA (7.143).

isóstero piridínico *para*-funcionalizado com um átomo de cloro no anelfenila. Este análogo quiral apresentou potência antagonista (pA_2) para o enantiômero dextrorotatório, que apresenta configuração absoluta (*R*), expressivamente maior que aquela do antípoda levorotatório, isto é, $pA_2 = 9{,}02$ *versus* 7.11, respectivamente.[94]

Essa estereosseletividade de ação sobre os receptores H_1 foi confirmada em antagonistas análogos de 2ª geração, planejados pela introdução de grupos polares com o objetivo de evitar o acesso ao sistema nervoso central e minimizar o efeito colateral de sedação induzida pelo uso de antagonistas histaminérgicos de 1ª geração. De forma similar, a levocetirizina (7.145) (Figura 7.93), que também apresenta configuração absoluta (*R*), foi identificada como o eutômero para o antagonismo de receptores H_1 (pKi = 8,5), enquanto o enantiômero dextrorotatório (*S*) (7.146) foi caracterizado como o distômero (pKi = 7,1).[95]

REFERÊNCIAS

1. Goodford PJ. Drug design by the method of receptor fit. J Med Chem. 1984;27(5):558-64.
2. Hollenberg MD. Receptor triggering and receptor regulation: structure-activity relationships from the receptor's point of view. J Med Chem. 1990;33(5):1275-81.
3. Sadler M, editor. Enzyme inhibitors as drugs. London: Macmillan; 1980. p. 263-87.
4. Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. J Med Chem. 2007;50(7):1425-41.
5. Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. FASEB J. 1987;1(2):89-96.
6. Casy AF, Dewar GH. The steric factor in medicinal chemistry: dissymetric probes of pharmacological receptors. New York: Plenum; 1993. p. 114.

7. Moss GP. Basic terminology of stereochemistry. Pure Appl Chem. 1996;68(12):2193-2222.

8. Macchia B, Balsamo A, Epifani E, Lapucci A, Nencetti S, Macchia F, et al. Conformational effects on the activity of drugs. 11. Stereostructural models for the direct activation of the alpha- and beta-adrenergic receptor. J Med Chem. 1986;29(5):740-7.

9. Jen T, Kaiser C. Adrenergic agents. 5. Conformational analysis of 1-alkylamino-3-aryloxy-2-propanols by proton magnetic resonance studies. Implications relating to the steric requirements of adrenoreceptors. J Med Chem. 1977;20(5):693-8.

10. Howe R, Rao BS, Chodnekar MS. Beta-adrenergic blocking agents. VII. 2-(1,4-benzodioxanyl) and 2-chromanyl analogs of pronethalol [2-isopropylamino-1-(2-naphthyl) ethanol]. J Med Chem. 1970;13(2):169-76.

11. Gringauz A. Introduction to medicinal chemistry: how drugs act and why. New York: VCH; 1997. p. 311.

12. Petrie CR 3rd, Revankar GR, Dalley NK, George RD, McKernan PA, Hamill RL, et al. Synthesis and biological activity of certain nucleoside and nucleotide derivatives of pyrazofurin. J Med Chem. 1986;29(2):268-78.

13. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev. 2010;23(1):160-201.

14. Bindra JS, Lednicer D, editors. Chronicles of drug discovery. New York: Wiley; 1982. v. 1, p. 87-111.

15. Fraga CA, Barreiro EJ. Medicinal chemistry of N-acylhydrazones: new lead-compounds of analgesic, antiinflammatory and antithrombotic drugs. Curr Med Chem. 2006;13(2):167-98.

16. Barreiro EJ, Fraga CAM, Miranda ALP, Rodrigues CR. A química medicinal de N-acilidrazonas: novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos. Quím Nova. 2002;25(1):129-48.

17. Figueiredo JM, Câmara CA, Amarante EG, Miranda AL, Santos FM, Rodrigues CR, et al. Design and synthesis of novel potent antinociceptive agents: methyl-imidazolyl N-acylhydrazone derivatives. Bioorg Med Chem. 2000;8(9):2243-8.

18. Lopes AB, Miguez E, Kümmerle AE, Rumjanek VM, Fraga CAM, Barreiro EJ. Characterization of amide bond conformers for a novel heterocyclic template of N-acylhydrazone derivatives. Molecules. 2013;18(10):11683-704.

19. Lima PC, Lima LM, da Silva KC, Léda PH, de Miranda AL, Fraga CA, et al. Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. Eur J Med Chem. 2000;35(2):187-203.

20. Yokoyama N, Ritter B, Neubert AD. 2-Arylpyrazolo[4,3-c]quinolin-3-ones: novel agonist, partial agonist, and antagonist of benzodiazepines. J Med Chem. 1982;25(4):337-9.

21. Fryer RI, Zhang P, Rios R, Gu ZQ, Basile AS, Skolnick P. Structure-activity relationship studies at benzodiazepine receptors (BZR): a comparison of the substituent effects of pyrazoloquinoline analogs. J Med Chem. 1993;36(11):1669-73.

22. Huang Q, Liu R, Zhang P, He X, McKernan R, Gan T, et al. Predictive models for GABAA/benzodiazepine receptor subtypes: studies of quantitative structure-activity relatioships for imidazobenzodiazepines at five recombinant GABAA/benzodiazepine receptor subtypes [alphaxbeta3gamma2 (x = 1-3,5 and 6)] via comparative molecular field analysis. J Med Chem. 1998;41(21):4130-42.

23. Wermuth CG. Search for new lead compounds: the example of the chemical and pharmacological dissection of aminopyridazines. J Heterocycl Chem. 1998;35(5):1091-1100.

24. Contreras JM, Rival YM, Chayer S, Bourguignon JJ, Wermuth CG. Aminopyridazines as acetylcholinesterase inhibitors. J Med Chem. 1999;42(4):730-41.

25. Contreras JM, Parrot I, Sippl W, Rival YM, Wermuth CG. Design, synthesis, and structure-activity relationships of a series of 3-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethylamino]pyridazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. J Med Chem. 2001;44(17):2707-18.

26. Im WB, Sih JC, Blakeman DP, McGrath JP. Omeprazole, a specific inhibitor of gastric (H+-K+)-ATPase, is a H+-activated oxidizing agent of sulfhydryl groups. J Biol Chem. 1985;260(8):4591-7.

27. Lindberg P, Nordberg P, Alminger T, Brändström A, Wallmark B. The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor omeprazole. J Med Chem. 1986;29(8):1327-9.

28. Gronowitz S, Fortea-Laguna J, Ross S, Sjöberg B, Stjernström NE. On thiophene analogues of metaqualone-like compounds. Acta Pharm Suec. 1968;5(6):563-78.

29. Veloso MP. Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos protótipos pirazólicos, candidatos à inibidores seletivos de PGHS-2 [Tese]. Rio de Janeiro: UFRJ; 2000.

30. Veloso MP, Romeiro NC, Silva GM, Alves Hde M, Doriguetto AC, Ellena J, et al. Synthesis and characterization of the atropisomeric relationships of a substituted N-phenylbipyrazole derivative with anti-inflammatory properties. Chirality. 2012;24(6):463-70.

31. Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. Nature. 1979;277(5692):93-6.

32. Bunzow JR, Van Tol HH, Grandy DK, Albert P, Salon J, Christie M, et al. Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. Nature. 1988;336(6201):783-7.

33. Pilla M, Perachon S, Sautel F, Garrido F, Mann A, Wermuth CG, et al. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. Nature. 1999;400(6742):371-5.

34. Abrams J, Jones CA, Kirkpatrick P. Ranolazine. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(6):453-4.

35. Gaffney SM. Ranolazine, a novel agent for chronic stable angina. Pharmacotherapy. 2006;26(1):135-42.

36. Makielski JC, Valdivia CR. Ranolazine and late cardiac sodium current--a therapeutic target for angina, arrhythmia and more? Br J Pharmacol. 2006;148(1):4-6.

37. Hansen DW Jr, Stapelfeld A, Savage MA, Reichman M, Hammond DL, Haaseth RC, et al. Systemic analgesic activity and delta-opioid selectivity in [2,6-dimethyl-Tyr1,D--Pen2,D-Pen5]enkephalin. J Med Chem. 1992;35(4):684-7.

38. Albert JS, Ohnmacht C, Bernstein PR, Rumsey WL, Aharony D, Alelyunas Y, et al. Structural analysis and optimization of NK(1) receptor antagonists through modulation of atropisomer interconversion properties. J Med Chem. 2004;47(3):519-29.

39. Gonzalez-Serratos H, Chang R, Pereira EF, Castro NG, Aracava Y, Melo PA, et al. A novel thienylhydrazone, (2-thienylidene)3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine, increases inotropism and decreases fatigue of skeletal muscle. J Pharmacol Exp Ther. 2001;299(2):558-66.

40. Silva CL, Noël F, Barreiro EJ. Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties of LASSBio 294 in rat aorta. Br J Pharmacol. 2002;135(1):293-8.

41. Silva AG, Zapata-Sudo G, Kummerle AE, Fraga CA, Barreiro EJ, Sudo RT. Synthesis and vasodilatory activity of new N-acylhydrazone derivatives, designed as LASSBio-294 analogues. Bioorg Med Chem. 2005;13(10):3431-7.

42. Kümmerle AE, Raimundo JM, Leal CM, da Silva GS, Balliano TL, Pereira MA, et al. Studies towards the identification of putative bioactive conformation of potent vasodilator arylidene N-acylhydrazone derivatives. Eur J Med Chem. 2009;44(10):4004-9.

43. Fuxe K, Ogren SO, Agnati LF, Eneroth P, Holm AC, Andersson K. Long-term treatment with zimelidine leads to a reduction in 5-hydroxytryptamine neurotransmission within the central nervous system of the mouse and rat. Neurosci Lett. 1981;21(1):57-62.

44. Petersen PV, Lassen N, Holm T, Kopf R, Nielsen IM. Chemische constitution und pharmakologische wirkung einiger thiaxanthen-analoge zu chlorpromazin, promazin und mepazin. Arzneimittel-Forschung-Drug Res. 1958;8:395-7.

45. Kwan KC, Duggan DE, Vanarman CG, Shen TY. Sulindac: chemistry, pharmacology and pharmacokinetics. Eur J Rheum Inflamm. 1978;1:9-11.

46. Harper NJ, editor. Advances in drug research. New York: Academic; 1977. v. 12, p. 89.

47. de Gaetano G, Donati MB, Cerletti C. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: benefits and limitations of selective or combined COX-1, COX-2 and 5-LOX inhibitors. Trends Pharmacol Sci. 2003;24(5):245-52.

48. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. Pharmacol Rev. 1978;30(3):293-331.

49. Iizuka K, Akahane K, Momose D, Nakazawa M, Tanouchi T, Kawamura M, et al. Highly selective inhibitors of thromboxane synthetase. 1. Imidazole derivatives. J Med Chem. 1981;24(10):1139-48.

50. Kato K, Ohkawa S, Terao S, Terashita Z, Nishikawa K. Thromboxane synthetase inhibitors (TXSI) – design, synthesis, and evaluation of a novel series of omega-pyridylalkenoic acids. J Med Chem. 1985;28(3):287-94.

51. Imura Y, Terashita Z, Shibouta Y, Nishikawa K. The thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist activity of CV-4151, a thromboxane A2 synthetase inhibitor. Eur J Pharmacol. 1988;147(3):359-65.

52. Vanden Bossche H, Willemsens G, Bellens D, Janssen PA. Ridogrel: a selective inhibitor of the cytochrome P450-dependent thromboxane synthesis. Biochem Pharmacol. 1992;43(4):739-44.

53. Sugimoto H, Shichijo M, Iino T, Manabe Y, Watanabe A, Shimazaki M, et al. An orally bioavailable small molecule antagonist of CRTH2, ramatroban (BAY u3405), inhibits prostaglandin D2-induced eosinophil migration in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 2003;305(1):347-52.

54. Chopra P, Randhawa I, Chin T. Novel asthma therapies: a review. Current Drug Therapy. 2012;7(1):30-5.

55. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(7):543-59.

56. Ulven T, Kostenis E. Minor structural modifications convert the dual TP/CRTH2 antagonist ramatroban into a highly selective and potent CRTH2 antagonist. J Med Chem. 2005;48(4):897-900.

57. Mathiesen JM, Ulven T, Martini L, Gerlach LO, Heinemann A, Kostenis E. Identification of indole derivatives exclusively interfering with a G protein-independent signaling pathway of the prostaglandin D2 receptor CRTH2. Mol Pharmacol. 2005;68(2):393-402.

58. Robarge MJ, Bom DC, Tumey LN, Varga N, Gleason E, Silver D, et al. Isosteric ramatroban analogs: selective and potent CRTH-2 antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(6):1749-53.

59. Boos CJ, Lip GY. Ximelagatran for stroke prevention in atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005;3(4):551-63.

60. Boos CJ, Lip GY. Ximelagatran: an eulogy. Thromb Res. 2006;118(3):301-4.

61. Boudes PF. The challenges of new drugs benefits and risks analysis: lessons from the ximelagatran FDA Cardiovascular Advisory Committee. Contemp Clin Trials. 2006;27(5):432-40.

62. Herr F, Stewart J, Charest MP. Tranquilizers and antidepressants: a pharmacological comparison. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1961;134:328-42.

63. Remy DC, Rittle KE, Hunt CA, Anderson PS, Arison BH, Engelhardt EL, et al. Synthesis and stereospecific antipsychotic activity of (-)-1-cyclopropylmethyl-4-(3-trifluoromethylthio-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)piperidine. J Med Chem. 1977;20(8):1013-9.

64. Kessler S, Kessler D, Frishman WH. Antiplatelet therapy: glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. Drugs Today (Barc). 1999;35(6):413-8.

65. Dowell J, Minna JD, Kirkpatrick P. Erlotinib hydrochloride. Nat Rev Drug Discov. 2005;4(1):13-4.

66. Muhsin M, Graham J, Kirkpatricki P. Gefinitib. Nat Rev Cancer. 2003;3:556-7.

67. Barf T, Kaptein A. Irreversible protein kinase inhibitors: balancing the benefits and risks. J Med Chem. 2012;55(14):6243-62.

68. Sanderson K. Irreversible kinase inhibitors gain traction. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:649-51.

69. Murphy CG, Morris PG. Recent advances in novel targeted therapies for HER2-positive breast cancer. Anticancer Drugs. 2012;23(8):765-76.

70. Kortuem KM, Stewart AK. Carfilzomib. Blood. 2013;121:893-7.

71. Fry DW, Bridges AJ, Denny WA, Doherty A, Greis KD, Hicks JL, et al. Specific, irreversible inactivation of the epidermal growth factor receptor and erbB2, by a new class of tyrosine kinase inhibitor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(20):12022-7.

72. Discafani CM, Carroll ML, Floyd MB Jr, Hollander IJ, Husain Z, Johnson BD, et al. Irreversible inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase with in vivo activity by N-[4-[(3-bromophenyl)amino]-6-quinazolinyl]-2-butynamide (CL-387,875). Biochem Pharmacol. 1999;57(8):917-25.

73. Chen C, Dagnino R Jr, De Souza EB, Grigoriadis DE, Huang CQ, Kim KI, et al. Design and synthesis of a series of non-peptide high-affinity human corticotropin-releasing factor1 receptor antagonists. J Med Chem. 1996;39(22):4358-60.

74. Keller PA, Bowman M, Dang KH, Garner J, Leach SP, Smith R, Pharmacophore development for corticotropin-releasing hormone: new insights into inhibitor activity. J Med Chem. 1999;42(13):2351-7.

75. Lima LM, Frattani FS, Dos Santos JL, Castro HC, Fraga CA, Zingali RB, et al. Synthesis and anti-platelet activity of novel arylsulfonate: acylhydrazone derivatives, designed as antithrombotic candidates. Eur J Med Chem. 2008;43(2):348-56.

76. Ariëns EJ, Soudjin W, Timmermans PBMWM. Stereochemistry and biological activity of drugs. Oxford: Blackwell Scientific; 1983.

77. Lima LM, Fraga CAM, Koatz VLG, Barreiro EJ. Thalidomide and analogs as anti-inflammatory and immunomodulator drug candidates. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry. 2006;5(1):79-95.

78. Du GJ, Lin HH, Xu QT, Wang MW. Thalidomide inhibits growth of tumors through COX-2 degradation independent of angiogenesis. Vascul Pharmacol. 2005;43(2):112-9.

79. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. Lancet. 2004;363(9423):1802-11.

80. Ribatti D, Vacca A. Thalidomide as an antiangiogenic drug in the treatment of multiple myeloma. Letters in Drug Design & Discovery. 2004;1(2):135-6.

81. Hashimoto Y. Structural development of biological response modifiers based on thalidomide. Bioorg Med Chem. 2002;10(3):461-79.

82. Teo SK, Stirling DI, Zeldis JB. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. Drug Discov Today. 2005;10(2):107-14.

83. Strobeck M. Multiple myeloma therapies. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(3):181-2.

84. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? Nat Rev Drug Discov. 2006;5(12):993-6.

85. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007;7(3):169-81.

86. Lima VLE. Drugs and chirality: a brief overview. Quím Nova. 1997;20(6):657-63.

87. Hutt AJ, O'Grady J. Drug chirality: a consideration of the significance of the stereochemistry of antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother. 1996;37(1):7-32.

88. Singh L, Donald AE, Foster AC, Hutson PH, Iversen LL, Iversen SD, et al. Enantiomers of HA-966 (3-amino-1-hydroxypyrrolid-2-one) exhibit distinct central nervous system effects: (+)-HA-966 is a selective glycine/N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, but (-)-HA-966 is a potent -butyrolactone-like sedative. Proc. Natl. Acad Sci USA. 1990;87(1):347-51.

89. Wenlock MC, Austin RP, Barton P, Davis AM, Leeson PD. A comparison of physiochemical property profiles of development and marketed oral drugs. J Med Chem. 2003;46(7):1250-6.

90. Bullock MW, Hand JJ, Waletzky E. Resolution and racemization of dl-tetramisole dl-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo-[2,1-b]thiazole. J Med Chem. 1968;11(1):169-71.

91. Christensson E, Björk A. Amperozide: a new pharmacological approach in the treatment of schizophrenia. Pharmacol Toxicol. 1990;66 Suppl 1:5-7.

92. Svartengren J, Simonsson P. Receptor-binding properties of amperozide. Pharmacol Toxicol. 1990;66 Suppl 1:8-11.

93. Smith CG, Vane JR. The discovery of captopril. FASEB J. 2003;17(8):788-9.

94. Nicholson AN, Pascoe PA, Turner C, Ganellin CR, Greengrass PM, Casy AF, et al. Sedation and histamine H1-receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorpheniramine and dimethindene. Br J Pharmacol. 1991;104(1):270-6.

95. Tillement JP, Testa B, Brée F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists. Biochem Pharmacol. 2003;66(7):1123-6.

LEITURA SUPLEMENTAR

Armer RE, Ashton MR, Boyd EA, Brennan CJ, Brookfield FA, Gazi L, et al. Indole-3--acetic acid antagonists of the prostaglandin D2 receptor CRTH2. J Med Chem. 2005;48(20):6174-7.

Barreiro EJ, Kümmerle AE, Fraga CA. The methylation effect in medicinal chemistry. Chem Rev. 2011;111(9):5215-46.

Eliel EL, Wilen SH. Stereochemistry of organic compounds. New York: Wiley; 1994.

Hutt AJ, Tan SC. Drug chirality and its clinical significance. Drugs. 1996;52 Suppl 5:1-12.

Jóźwiak K, Lough WJ, Wainer IW. Drug stereochemistry: analytical methods and pharmacology. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2012.

Juaristi E. Introduction to stereochemistry and conformational analysis. New York: Wiley; c1991.

Krogsgaard-Larsen P, Liljefors T, Madsen U, editors. Textbook of drug design and discovery. 3rd ed. London: Taylor & Francis; c2002.

Kubinyi H. Chemical similarity and biological activities. J Braz Chem Soc. 2002;13(6):717-26.

Mohan SJ, Mohan EC, Yamsani MR. Chirality and Its importance in pharmaceutical field – an overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. 2009;1(4):309-16.

Pfeiffer CC. Optical isomerism and pharmacological action, a generalization. Science. 1956;124(3210):29-31.

Sogabe S, Kawakita Y, Igaki S, Iwata H, Miki H, Cary DR, et al. Structure-based approach for the discovery of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine-based EGFR T790M/L858R mutant inhibitors. ACS Med Chem Lett. 2013;4(2):201-5.

8

BIOISOSTERISMO COMO ESTRATÉGIA DE PLANEJAMENTO, DESENHO, MODIFICAÇÃO MOLECULAR E OTIMIZAÇÃO DE LIGANTES E COMPOSTOS-PROTÓTIPOS

Entre as estratégias de planejamento, desenho e modificação molecular de que o químico medicinal dispõe para a descoberta de novos compostos-protótipos, candidatos a fármacos, o *bioisosterismo* ocupa lugar de destaque por sua enorme versatilidade.[1-11]

Neste capítulo estudaremos, a partir de exemplos não exaustivos, o emprego do *bioisosterismo* para o desenho ou modificação molecular de substâncias terapeuticamente atraentes, ilustrando algumas possibilidades de sua aplicação inclusive quanto à otimização das propriedades farmacodinâmicas (PD) ou farmacocinéticas (PK) de compostos-protótipos previamente descobertos.

BIOISOSTERISMO

O conceito de *bioisosterismo* refere-se a compostos ou subunidades estruturais de compostos bioativos que apresentam volumes moleculares, formas, distribuições eletrônicas e propriedades físico-químicas semelhantes, capazes de apresentar propriedades biológicas similares. É uma estratégia de modificação molecular de um composto-protótipo, baseada na troca de determinado(s) fragmento(s) molecular(es), por exemplo, um grupamento funcional por outro(s) que apresente(m) propriedades físico-químicas similares, *como* acidez. As motivações para aplicação do *bioisosterismo* pelo químico medicinal podem estar relacionadas às fases farmacocinética (PK), modulando as propriedades de ADME, ou farmacodinâmica (PD) de ação de um composto bioativo, visando sua otimização. A motivação de seu emprego pode estar relacionada, ainda, à melhoria do perfil PD de uma substância identificada (*composto*-hit) a partir de um *screening* cego robotizado *in vitro* (HTS) de coleções de milhares de substâncias (quimiotecas), buscando transformá-lo em um candidato novo composto-protótipo mais promissor e atraente em termos terapêuticos. Em alguns casos, a motivação para o emprego do conceito de *bioisosterismo* resulta da necessidade de ultrapassar barreiras patentárias de determinada substância de interesse terapêutico, sendo utilizada, principalmente, pelos grupos de pesquisa dos laboratórios industriais na busca de outros compostos estruturalmente análogos a um fármaco inovador de empresa farmacêutica concorrente.

A aplicação da estratégia do *bioisosterismo* de forma segura, isto é, não prejudicando os efeitos farmacológicos identificados em uma determinada substância, por exemplo, um composto-protótipo, exige o conhecimento minucioso de suas propriedades estruturais, in-

cluindo as contribuições farmacofóricas de suas subunidades moleculares. Por outro lado, as vias de inativação metabólica, assim como os principais fatores estruturais determinantes das propriedades físico-químicas que regulam sua biodisponibilidade e seus efeitos adversos, diretos ou não, devem ser conhecidos, de maneira a permitir uma previsão abrangente quando da definição da relação bioisostérica a ser empregada na modificação molecular pretendida.

O *bioisosterismo* resultou da aplicação do princípio do *isosterismo*, desenvolvido por Langmuir, em moléculas de substâncias bioativas. Em 1919, o pesquisador estudava o comportamento químico e a reatividade de determinadas substâncias possuindo átomos com mesmo número de elétrons de valência, portanto, isoeletrônicos (p. ex., N_2 e CO).[12]

Em 1951, Friedman introduziu o termo *bioisosterismo* para descrever o fenômeno observado entre substâncias estruturalmente relacionadas que apresentavam propriedades biológicas similares ou antagônicas em um mesmo sítio receptor.[13]

O *bioisosterismo*, em suas primeiras aplicações como estratégia de modificação molecular de um protótipo, se beneficiou enormemente da *regra do hidreto*, uma regra empírica formulada por Grimm,[14-16] em 1925, que estabelecia que a adição de um átomo de hidrogênio com um par de elétrons (*i.e.* hidreto) a um átomo fornece um pseudoátomo apresentando as mesmas propriedades físicas daqueles presentes na coluna imediatamente posterior da Tabela Periódica do átomo inicial (Figura 8.1).

Trabalhos posteriores de Erlenmeyer e Hinsberg ampliaram consideravelmente o princípio do isosterismo, permitindo que, atualmente, o *bioisosterismo* represente uma estratégia útil na descoberta de novos compostos ativos ou novas séries congêneres de compostos-protótipos.

Em 1970, Alfred Burger classificou e subdividiu o *bioisosterismo* em duas categorias: *bioisosterismo* clássico e não clássico,[8] dividindo o clássico em função da valência de átomos, grupamentos ou radicais, incluindo nesta categoria os anéis aromáticos ou não, equivalentes. As demais possibilidades foram classificadas, genericamente, como *bioisosterismo* não clássico. Com a evolução deste conceito, incorporaram-se a esta segunda classe os grupos funcionais com propriedades estruturais equivalentes, incluindo o retroisosterismo, subunidades estruturais com sítios de interação equivalentes com biorreceptores, isto é, bióforos ou pontos isostéricos, além da introdução ou abertura de anéis, conforme ilustrado na Figura 8.2 e nos Quadros 8.1 e 8.2.

Nos exemplos da aplicação do *bioisosterismo* que estudaremos a seguir, não abordaremos este conceito adotando a classificação tradicional, mas a partir de exemplos selecionados que ilustram a versatilidade de seu emprego pelo químico medicinal, no planejamento, desenho ou modificação molecular de um ligante ou de um composto-protótipo, indicando como é empregada como estratégia de sucesso na identificação de novos fármacos que são autênticas cópias terapêuticas ou *me-too*.[17]

BIOISOSTERISMO NA NATUREZA

O emprego adequado do *bioisosterismo* exige que os parâmetros físico-químicos, eletrônicos e químicos, envolvidos na substituição bioisostérica planejada, sejam cuidadosamente analisados, de maneira a se antecipar, ainda que teoricamente, as eventuais alterações em termos das propriedades físico-químicas que a nova substância bioisostérica apresentará.

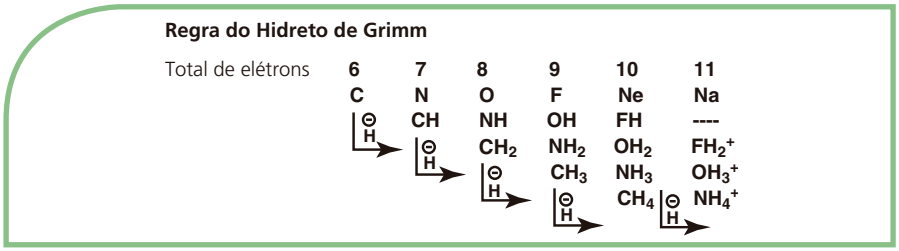


FIGURA **8.1** ▶ REGRA DO HIDRETO DE GRIMM.

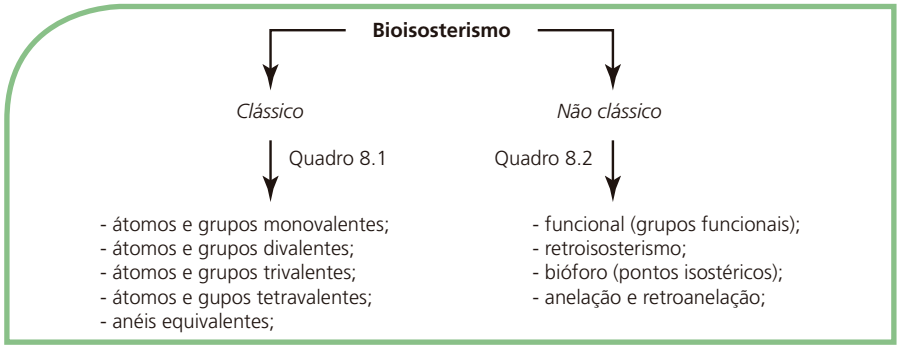


FIGURA **8.2** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS TIPOS DE *BIOISOSTERISMO* CLÁSSICO E NÃO CLÁSSICO.

QUADRO **8.1** ▶ GRUPOS E ÁTOMOS BIOISÓSTEROS CLÁSSICOS

MONOVALENTES	DIVALENTES	TRIVALENTES	TETRAVALENTES
F, OH, NH_2, CH_3, OR	$-CH_2-$	$=CH-$	$=C=$
Cl, SH, PH_2, SiH_3, SR	$-O-$	$=N-$	$=Si=$
Br	$-S-$	$=P-$	$=N^+=$
I	$-Se-$	$=As-$	$=P^+=$
	$-Te-$	$=Sb-$	$=As^+=$
			$=Sb^+=$

Fonte: Adaptada de Meanwell.[3]

QUADRO **8.2** ▶ BIOISÓSTEROS NÃO CLÁSSICOS

$-CO-$	$-COOH$	$-SO_2NH_2$	$-H$	$-CONH-$	$-COOR-$	$-CONH_2$
$-CO_2-$	$-SO_3H$	$-PO(OH)NH_2$	$-F$	$-NHCO-$	$-ROCO-$	$-CSNH_2$
$-SO-$	Tetrazola					
$-SO_2NR-$	$-SO_2NHR$		$-OH$		$-$catecol	
$-CON-$	$-$3-hidroxi-isoxazola		$-CH_2OH$		$-$benzimidazol	
$-CH(CN)-$	$-$2-hidroxicromano		$-NHCONH_2$			
R–S–R'	$=N-$		$-NH-CS-NH_2$			$-C_5H_4N$
(R–O–R')						
R–N(CN)–R'	$-C(CN)=$		$-NH-C(=CHNO_2)-NH_2$			$-C_6H_5$
R–C(CN)(CN)–R'						$-C_4H_4N$
	$-$halogênio					C_4H_4S
	$-CF_3$					
	$-CN$					
	$-N(CN)_2$					
	$-C(CN)_3$					

Fonte: Adaptada de Meanwell.[3]

Os principais fatores a serem considerados quando de uma proposta substituição bioisostérica compreendem: tamanho e volume molecular, distribuição eletrônica dos átomos ou considerações sobre o grau de hibridização, polarizabilidade, ângulos de ligação e efeitos indutivos e mesoméricos, quando couberem:

- grau de solubilidade lipídica e aquosa dos compostos bioisostéricos em estudo, permitindo a previsão da alteração das propriedades físico-químicas, por exemplo, pKa e Log P;
- reatividade química dos grupos funcionais ou subunidades estruturais bioisostéricas, objetivando, sobretudo, antecipar as principais alterações nos processos de biotransformação, inclusive quanto à eventual alteração do perfil de toxicidade relativa dos metabólitos mais importantes;
- fatores conformacionais, incluindo a capacidade diferencial de formação de ligações-H inter- ou intramoleculares nos bioisósteros em estudo.

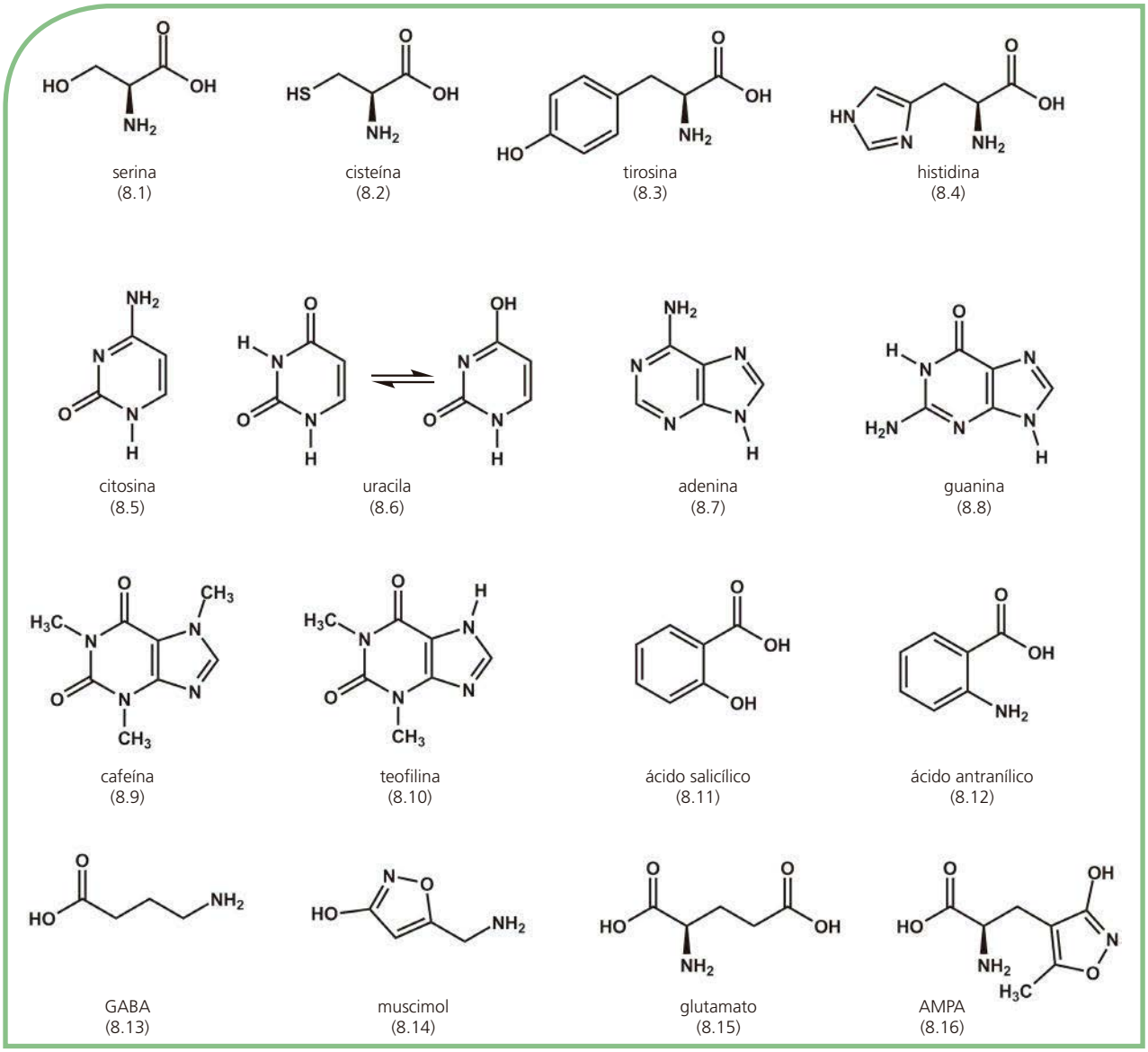
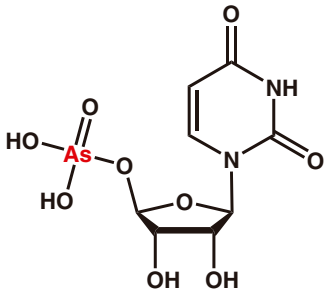


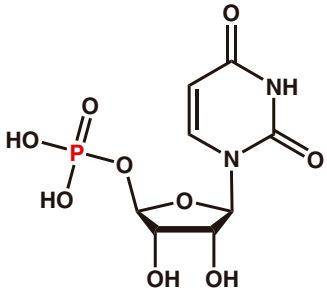
FIGURA **8.3** ▶ EXEMPLOS DE *BIOISOSTERISMO* CLÁSSICO E NÃO CLÁSSICO ENCONTRADOS NA NATUREZA.

Na natureza, identificamos vários exemplos de isosterismo como forma de ampliar a quimiodiversidade (Figura 8.3), entre os quais se destaca a *relação bioisostérica clássica* existente entre os aminoácidos essenciais serina (8.1) e cisteína (8.2), tirosina (8.3) e histidina (8.4); entre as bases pirimidínicas citosina (8.5) e uracila (8.6), adenina (8.7) e guanina (8.8); entre as xantinas cafeína (8.9) e teofilina (8.10); entre os ácidos salícilico (8.11) e antranílico (8.12), protótipos de duas importantes classes de fármacos anti-inflamatórios não esteroides, ou seja, salicilatos e ácidos mefenâmicos, respectivamente. Ademais, exemplos da aplicação do *bioisosterismo* não clássico também são encontrados na natureza, tais como as relações bioisostéricas existentes entre o GABA (8.13) e o musminol (8.14); entre os neurotransmissores glutamato (8.15) e o AMPA (8.16), e muitos outros.

Recentemente, um relato na literatura anunciou o isolamento em um microrganismo do lago de um deserto norte-americano, de um isóstero de arsênio de um nucleosídeo (8.17), no qual o átomo de fósforo do nucleosídeo clássico (8.18) havia sido trocado no microrganismo por um átomo de arsênio. A informação provocou enorme polêmica e, depois de algum tempo, constatou-se que o nucleosídeo-As era um artefato obtido durante o isolamento do microrganismo devido à elevada concentração de óxidos de arsênio nas águas do lago. Se confirmado, este fato seria o único exemplo de bioisosterismo natural de elementos da coluna VA da Tabela Periódica.



(8.17)



(8.18)

BIOISOSTERISMO FUNCIONAL

Alguns grupamentos funcionais monovalentes são isósteros e modificam as propriedades físico-químicas das substâncias bioativas e, consequentemente, suas atividades farmacológicas. Isso pode ser facilmente compreendido pela substituição isostérica de um grupamento –**OH** por um **–NH$_2$**, um exemplo de isosterismo clássico, por se tratar de fragmentos monovalentes, portanto, amparado pela regra de Grimm, mas que, quando empregado, altera substancialmente as propriedades acidobásicas dos compostos resultantes. Assim, se considerarmos esta troca bioisostérica em um composto aromático (p.ex., anilina *versus* fenol, Figura 8.4), a alteração causada ao nível de pKa é drástica, sugerindo que o perfil farmacocinético desses isósteros será distinto. Por este exemplo, pode-se antecipar que existirão drásticas mudanças em termos de solubilidade lipídica-aquosa e de reatividade química dos isósteros exemplificados.

Por outro lado, a capacidade enzimática do sistema de detoxicação hepática dos xenobióticos pode ser distinta perante estes dois grupamentos funcionais isostéricos, o que não permite uma comparação simplista entre a substância protótipo hidroxilada (p. ex., fenol, 8.19) e seu isóstero aminado (p. ex., anilina, 8.20). Entretanto, um exemplo clássico da substituição isostérica envolvendo os grupamentos **–OH / –NH**-R pode ser encontrado no desenvolvimento, por Larsen e Lish,[18] de derivados arilsulfonilamínicos com propriedades semelhantes às catecolaminas. Este exemplo ilustra o *bioisosterismo não clássico* envolvendo grupamentos monovalentes: **–OH / NH-SO$_2$CH$_3$**. O derivado 8.22 (Figura 8.5) é uma substância funcionalizada com um fragmento fenilmetilsulfonilamina que possui semelhança estrutural acentuada com a dopamina (8.21), diferenciando-se desta pela presença do grupamento monovalente **–NH-SO$_2$CH$_3$**, substituindo o anel aromático regioequivalente ao grupamento **OH** presente em 8.21 (Figura 8.5). Considerando que se observaram experimentalmente atividades comparáveis nestes compostos, através de mecanismo equivalente, pode-se considerar que ambos são *bioisósteros,* e os grupamentos funcionais envolvidos constituem exemplos de bioisosterismo funcional (Figura 8.5). De fato, esta relação bioisostérica foi comprovada pela determinação do grau de acidez das substâncias. Ambos os compostos possuem uma acidez comparável, fruto da semelhança do pKa dos grupamentos funcionais **OH**-fenólico e **NH**-sulfonilamínico, isto é, 9,1 e 9,6, respectivamente. Esta semelhança de propriedade ácida em tais compostos explica a semelhança do perfil biológico experimentalmente observado, em face das interações equivalentes que ambos têm no

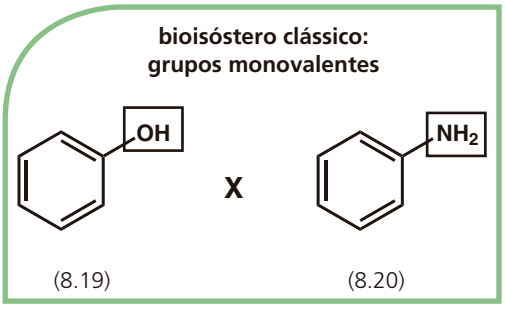


FIGURA 8.4 ▶ RELAÇÃO ISOSTÉRICA CLÁSSICA ENTRE FENOL (8.19) E ANILINA (8.20).

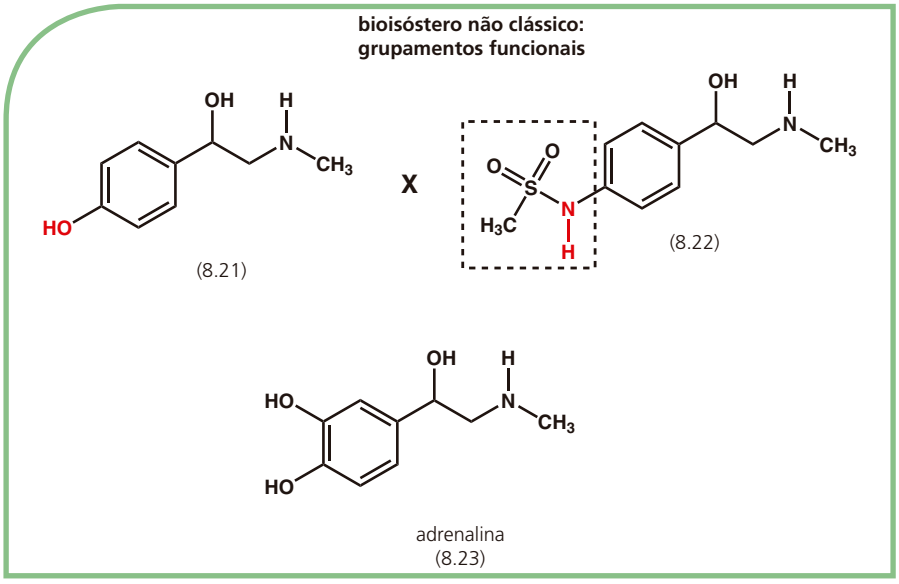


FIGURA 8.5 ▶ RELAÇÃO BIOISOSTÉRICA NÃO CLÁSSICA ENTRE OS GRUPAMENTOS FENOL (P. EX., 8.21) E FENILMETILSULFONILAMINA (P. EX., 8.22) NA ESTRUTURA DOS ANÁLOGOS DA ADRENALINA (8.23).
Fonte: Adaptada de Larsen e Lish.[18]

mesmo sítio receptor, neste caso através de ligações iônicas que se formam em ambos os compostos em função da semelhança de acidez.

Um exemplo adicional de bioisosterismo funcional entre hidroxila fenólica e o grupo metilsulfonilamina foi descrito por McCurdy e colaboradores[19] entre os compostos (8.24) e (8.25) (Figura 8.6). Considerando que o grupo hidroxila fenólico de derivados ligantes

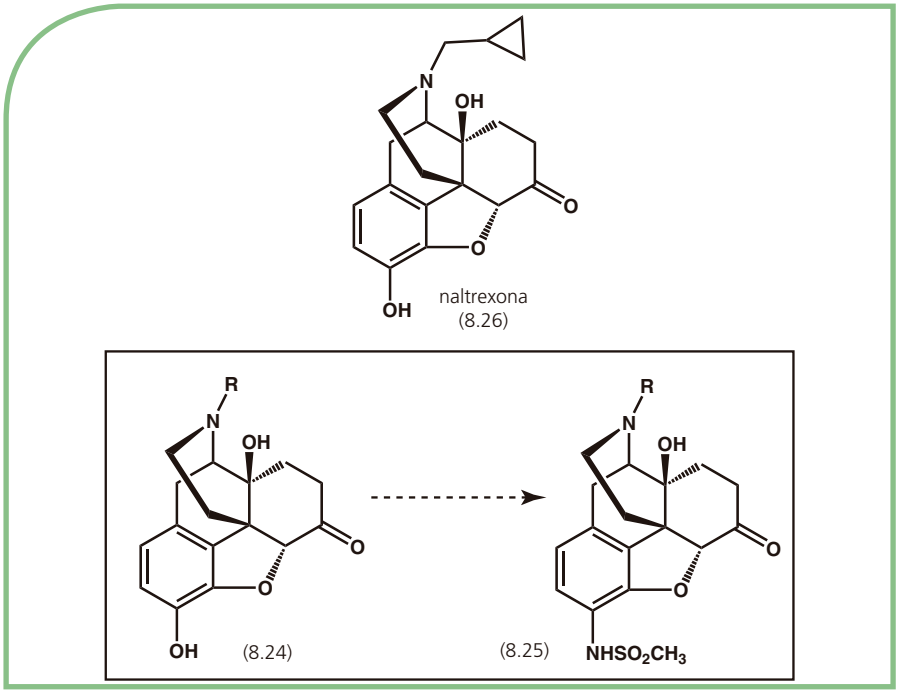


FIGURA 8.6 ▶ EXEMPLO DE BIOISOSTERISMO FUNCIONAL ENTRE PhOH (P. EX., 8.24) E $PhNHSO_2CH_3$ (P. EX., 8.25) EM DERIVADOS OPIOIDES.

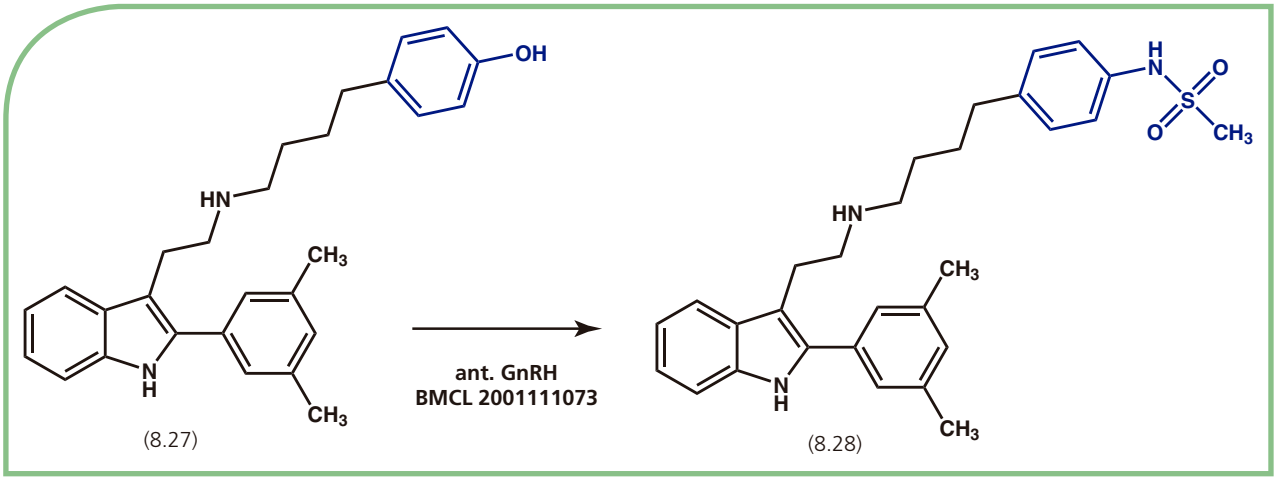


FIGURA **8.7** ▶ EXEMPLO DE BIOISOSTERISMO FUNCIONAL ENTRE PhOH (8.27) E $PhNHSO_2CH_3$ (8.28).

de biorreceptores opiáceos é de importância farmacofórica pelo seu papel como um sítio doador de ligação-H, os autores substituíram-no por um grupo metilsulfonilamina, visto os seus valores de pKa semelhantes. Os compostos (8.24) e (8.25) (Figura 8.6) foram sintetizados a partir da naltrexona (8.26) em uma rota de síntese linear de nove etapas. O derivado sulfonilamina (8.25) mostrou-se inativo quando testado *in vitro*. Outro exemplo desse tipo de bioisosterismo funcional pode ser encontrado no trabalho descrito por Lin e colaboradores para o composto (8.27) e seu bioisóstero sulfonilamínico (8.28; Figura 8.7), que neste caso se mostrou quatro vezes mais ativo que o protótipo 8.27 quanto às propriedades antagonistas do hormônio gonadotrofínico (GnRH).[20]

Um exemplo interessante de *bioisosterismo não clássico* envolvendo a função fenol foi descrito por Nicolaou e colaboradores,[21] da Universidade de Thessaloniki, Grécia. Demopoulos e colaboradores modificaram a função ácida do ácido benzoil-pirrolil-acético (8.29, Figura 8.8), identificado como potente inibidor da enzima aldose redutase (EC 1.1.1.21, AR), com aplicações terapêuticas úteis para o tratamento e controle do diabetes, por uma subunidade *para*-difluorofenol, obtendo o derivado 3,5-difluor-4-hidroxifenila (8.30, Figura 8.8) conectado ao sistema 3-benzoilpirrola. Os resultados da inibição da atividade enzimática da AR revelaram uma potência inibitória quatro vezes maior para o derivado fenólico (8.30), com IC_{50} de 3,96 μM, quando comparada a IC_{50} de 19,7 μM encontrada para o protótipo original (8.29). Tais resultados permitiram a identificação de uma nova relação bioisostérica entre a função ácido *N*-pirrolilacético e o fragmento *para*-difluorfenol, ambos com propriedades ácidas comparáveis, fruto do efeito bis-*orto* promovido pelos átomos elétrons atratores de flúor sobre a hidroxila fenólica.

Vários exemplos de bioisósteros da função ácido carboxílico são conhecidos. A Figura 8.9 ilustra a diversidade de isósteros do quimiotipo ácido carboxílico, com amplas variações no valor de pKa, indo de 1 a 10.

O emprego do *bioisosterismo* como estratégia de modificação molecular para a descoberta de novos fármacos tem como premissa que as duas substâncias bioisostéricas, perante um dado receptor, terão afinidades assemelhadas e, portanto, atividade biológica similar. Entretanto, o reconhecimento molecular de bioisósteros por um dado sítio receptor pode ser efetivo e o efeito farmacológico distinto, *isto é,* uma troca isostérica promovida em um composto antagonista por um receptor

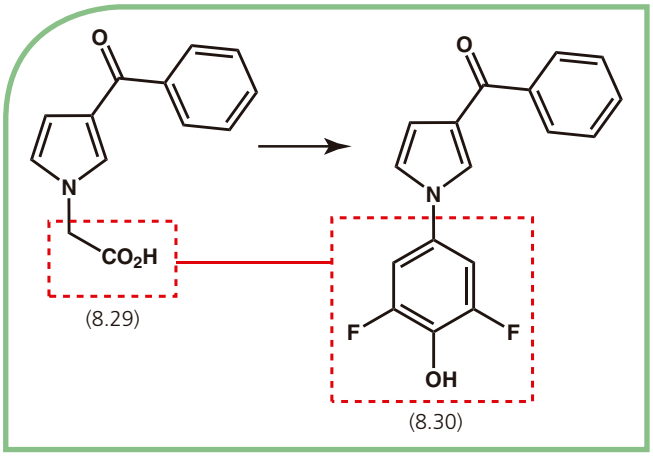


FIGURA **8.8** ▶ EXEMPLO DE BIOISOSTERISMO FUNCIONAL ENTRE OS GRUPAMENTOS ÁCIDO CARBOXÍLICO EM **8.29** E 3,5-DIFLUOR-4-HIDROXIFENILA EM **8.30**.

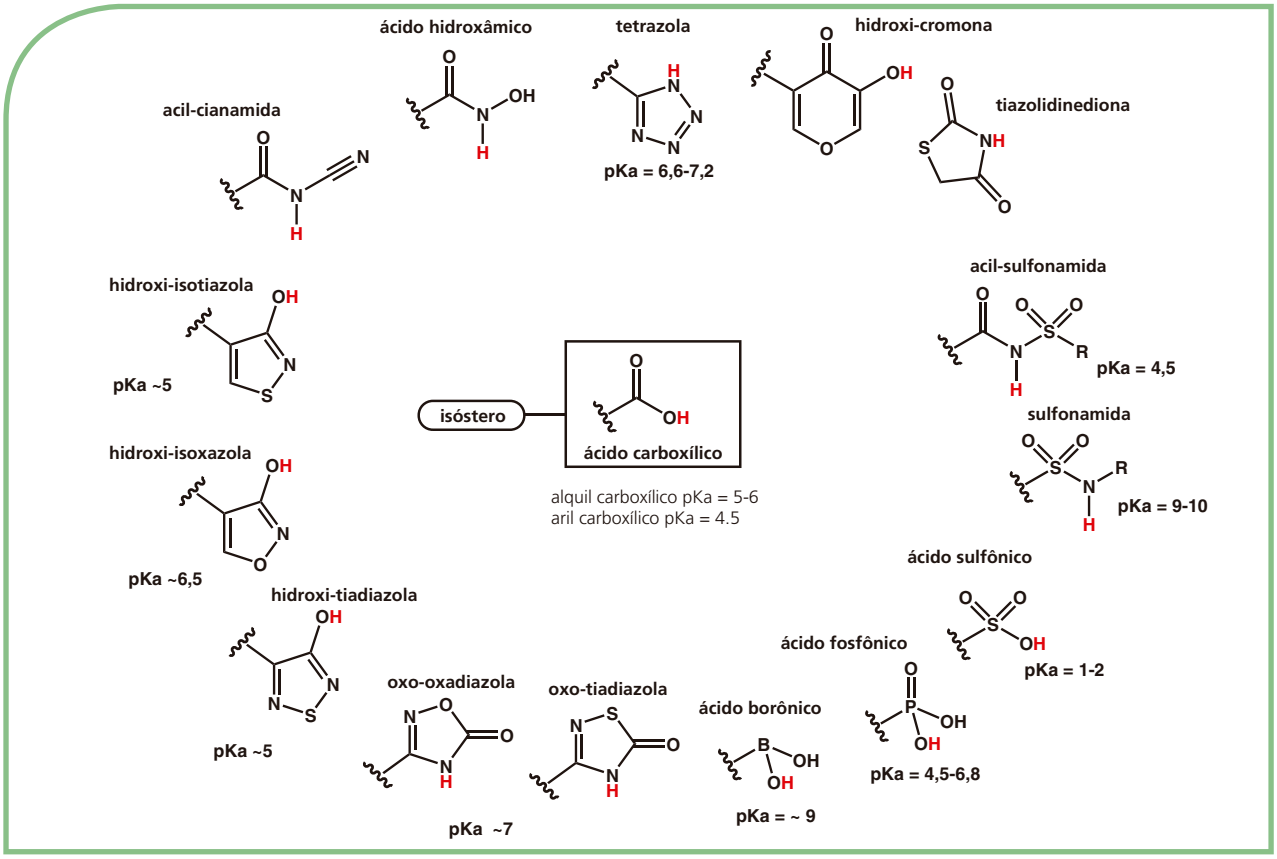


FIGURA **8.9** ▶ ISÓSTEROS DA FUNÇÃO ÁCIDO CARBOXÍLICO, COM DIFERENTES pKa.

pode produzir um agonista daquele receptor, isto é, pode alterar sua atividade intrínseca. Quando as trocas bioisostéricas são efetuadas em grupamentos funcionais considerados farmacofóricos, presentes na estrutura de um determinado fármaco ou de um composto-protótipo, as alterações físico-químicas introduzidas podem ser suficientes para modificar drasticamente, atenuando ou abolindo, as respostas farmacodinâmicas deste composto. Ademais, mesmo em alterações bioisostéricas introduzidas em regiões moleculares não farmacofóricas, as modificações das propriedades farmacocinéticas nos processos de biotransformação podem ser de tal ordem que chegam a alterar significativamente, de forma indesejável, o perfil global do novo derivado.

Portanto, embora os grupamentos envolvidos na modificação molecular pretendida possam ser considerados isostéricos, a atividade relativa dos compostos resultantes pode se diferenciar drasticamente. Por esta razão, entre outras, *uma substituição bioisostérica efetuada com sucesso em uma série de substâncias que atuem em determinado sítio receptor não obrigatoriamente terá o mesmo êxito em uma outra série terapêutica envolvida com outro sítio receptor*, pois, fundamentalmente, as propriedades de reconhecimento molecular são distintas entre diferentes biorreceptores.

Quando fragmentos moleculares são bióforos similares, ou seja, capazes de interagir identicamente com sítios de reconhecimento molecular de biorreceptores, por exemplo, aceptores de ligações-H, eles podem ser classificados como pontos bioisostéricos. A Figura 8.10 por meio dos ânions dos fragmentos tetrazola, carboxilato e acilsulfonamida exemplificam este caso.

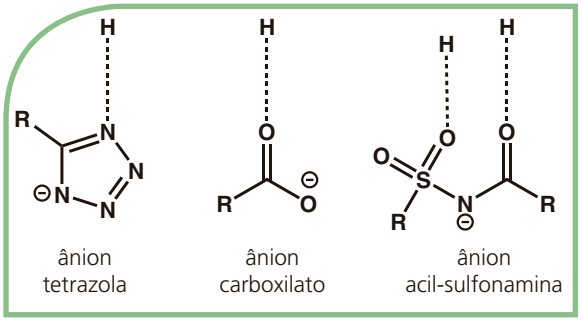


FIGURA **8.10** ▶ ÂNIONS DOS FRAGMENTOS TETRAZOLA, CARBOXILATO E ACILSULFONAMIDA, EXEMPLOS DE PONTOS ISOSTÉRICOS.

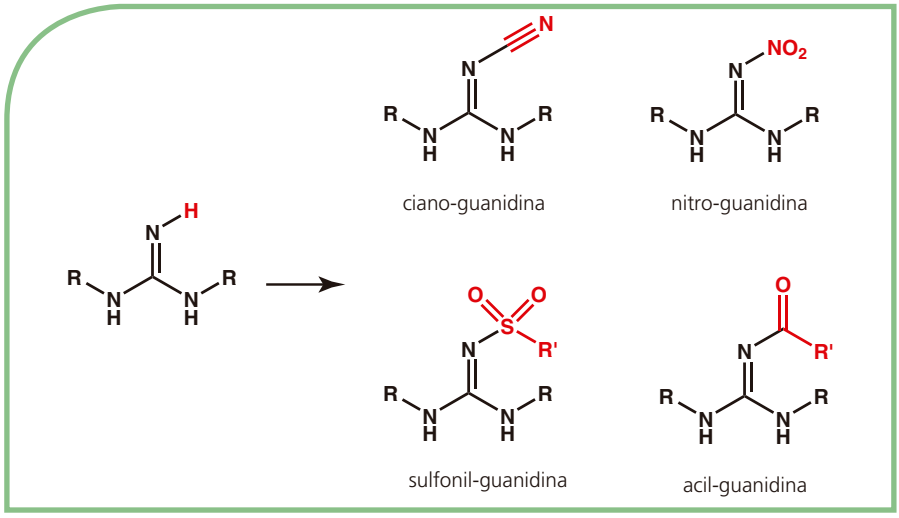


FIGURA **8.11** ▶ ISÓSTEROS DO BIÓFORO GUANIDINA SUBSTITUÍDO.

O fragmento molecular guanidina (Figura 8.11) é comum na estrutura de diversos fármacos, sendo, frequentemente, atributo de baixa biodisponibilidade. A introdução de substituintes puxadores de elétrons (p. ex., ciano, nitro, acila e sulfonila; Figura 8.11) no átomo de nitrogênio deste bióforo atenua a basicidade da subunidade guanidina, representando uma tática clássica na adequação de suas propriedades físico-químicas, otimizando a biodisponibilidade dos protótipos modificados.

Recentemente uma nova relação bioisostérica relacionada ao bióforo guanidina foi relatada por Soll e colaboradores.[22] Esses autores descreveram modificações estruturais no protótipo guanidínico (8.31), inibidor de trombina, baseado na troca da subunidade amidina em 8.31 pela função amidinoidrazona, originando o derivado 8.32 (Figura 8.12), com propriedades farmacocinéticas superiores ao protótipo inicial.

Um interessante exemplo de bioisosterismo funcional clássico entre **CH_2 / O** foi relatado[23-26] em uma série de derivados de ácidos carboxílicos lipofílicos que funcionam como agonistas parciais sobre o receptor da PGI_2 (IP2) e que são inibidores eficazes da agregação plaquetária *in vitro* em plasma rico em plaquetas. A série originada com a descoberta de que octimibato[23] (8.33), uma molécula otimizada como agonista parcial de IP2, levou ao composto BMY-45778 (8.34), via os derivados difeniloxazólicos (8.35) e BMY-42393[24] (8.36), que foram empregados em estudo de elucidação da topografia do farmacóforo do receptor (Figura 8.13).

A aplicação deste tipo de bioisosterismo logrou sucesso quando o átomo de oxigênio cíclico da prostaciclina (PGI_2; 8.37), envolvido na função éter de enol, responsável pela extrema labilidade química deste icosanoide, foi trocado por um metileno fornecendo um bioisóstero ativo em receptores IP (8.38; Figura 8.14). As demais modificações moleculares introduzidas no fármaco iloprost[25] (8.38), em relação à PGI_2 (8.37), foram realizadas ao nível da cadeia-ω (β-orientada), visando proteger a função álcool alílica em **C-13**, **C-14** e **C-15**, importante farmacóforo da classe dos prostanoides, da atividade oxidativa da en-

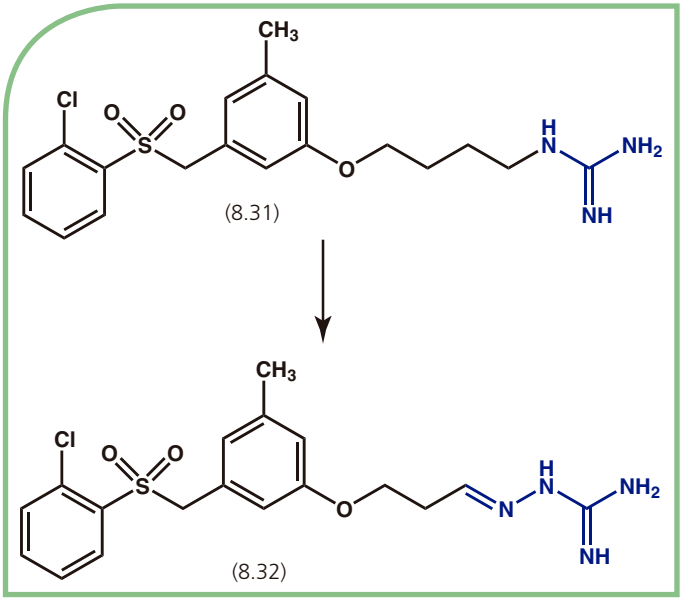


FIGURA **8.12** ▶ *BIOISOSTERISMO* FUNCIONAL ENTRE OS GRUPAMENTOS AMIDINA (P. EX., 8.31) E AMIDINOIDRAZONA (P. EX., 8.32).

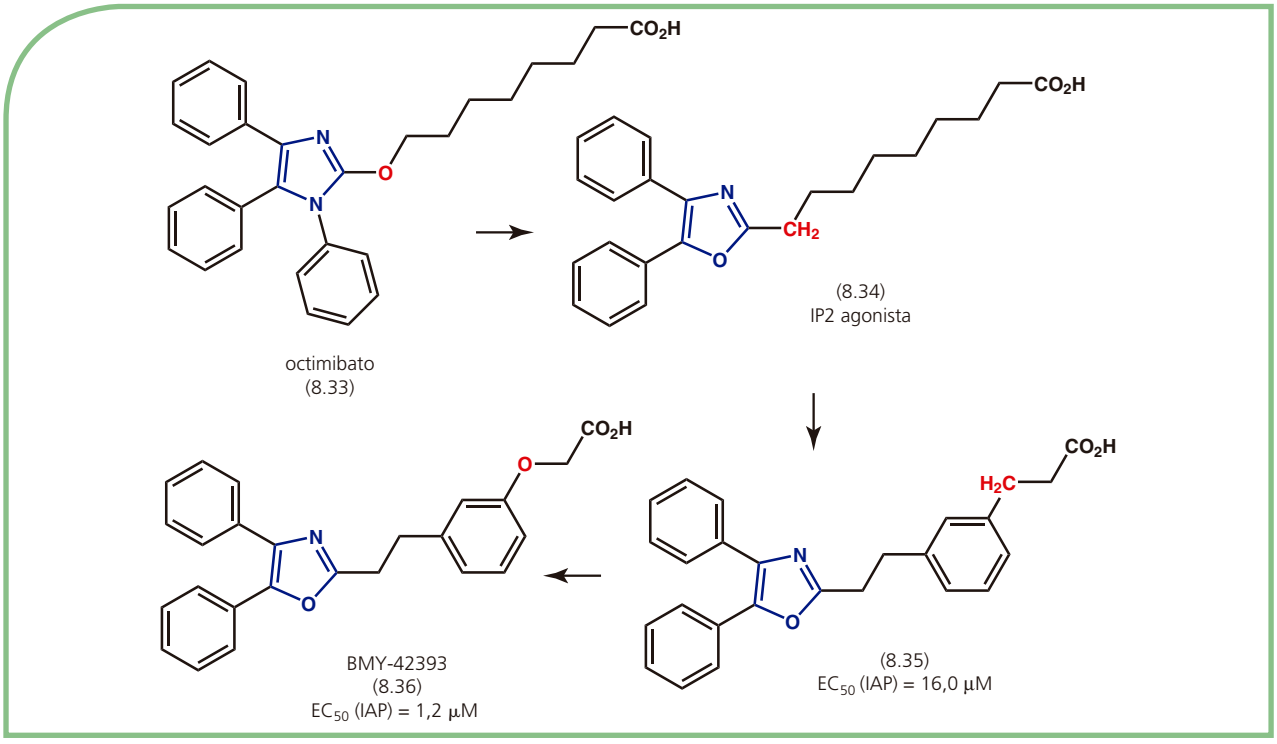


FIGURA **8.13** ▶ ISÓSTEROS FUNCIONAIS CLÁSSICOS CH_2 / O.

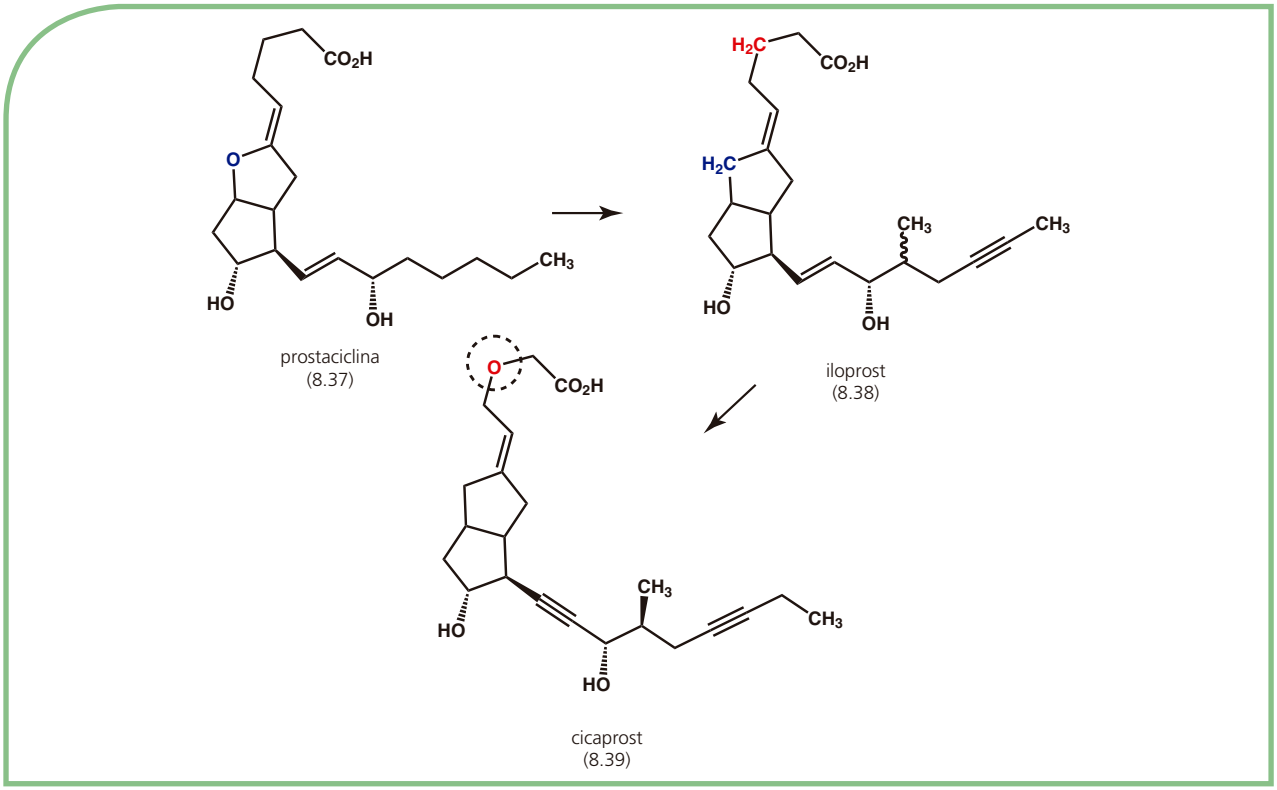


FIGURA **8.14** ▶ BIOISOSTERISMO FUNCIONAL CLÁSSICO –O– / $–CH_2–$ EM ICOSANOIDES.

zima plasmática prostaglandina-desidrogenase (PGDH) que inativa os compostos prostanoidais. Assim, o terminal *n*-amila (C_5H_{11}) foi substituído por um fragmento metil-2--butinila (C_5H_7), no qual a ramificação metilada introduz um efeito protetor estérico à ação da PGDH, enquanto a presença da ligação tripla dissubstituída altera a natureza alquílica da cadeia do composto original, prevenindo o processo de oxidação da cadeia ω. Tais modificações moleculares produziram um fármaco ativo no tratamento da hipertensão arterial pulmonar com biodisponibilidade adequada, agonista de IP. O cicaprost[26] (8.39), com a mesma indicação terapêutica, foi obtido pela homologação terminal da cadeia acetilênica, repetindo a mesma estratégia de desenho molecular empregada no iloprost, acrescentando a troca bioisostérica $–CH_2–$ / –O– em **C-3** de forma a impedir a β-oxidação, outro processo metabólico envolvido na bioinativação de ácidos graxos ativo nos derivados prostanoidais.

BIOISÓSTEROS FUNCIONAIS DE ÉSTERES E AMIDAS

Inúmeros quimiotipos são isósteros das funções éster e amida. A aplicação deste tipo de *bioisosterismo* se faz, basicamente, para prevenir a metabolização plasmática dessas funções, vulneráveis à ação de enzimas hidrolíticas, esterases e amidases, respectivamente.

O anel oxazólico, presente no derivado 8.41 (Figura 8.15), é isóstero da função éster do protótipo 8.40 (Figura 8.15), sem, no entanto, ser substrato das esterases plasmáticas, capazes de hidrolizar o éster etílico (8.40).[27] Por outro lado, o núcleo pirrola (p. ex., 8.43, Figura 8.15), quando adequadamente incluído, funciona como isóstero funcional de amida (p. ex., 8.42, Figura 8.15), sem ser, por sua vez, vulnerável às amidases plasmáticas.[28]

Os ésteres e amidas propiciam outro tipo de bioisosterismo quando os heteroátomos dessas funções são invertidos, como no caso dos compostos 8.44 e 8.45 (Figura 8.16). Os resultados da avaliação destas substâncias em endopeptidase neutra (NEP) e na enzima conversora de angiotensina (ECA) evidenciaram que o reconhecimento molecular da ECA pelo retrosóstero 8.45 se perdeu, enquanto houve um ligeiro aumento Ki = 0,0023 μM pela NEP.

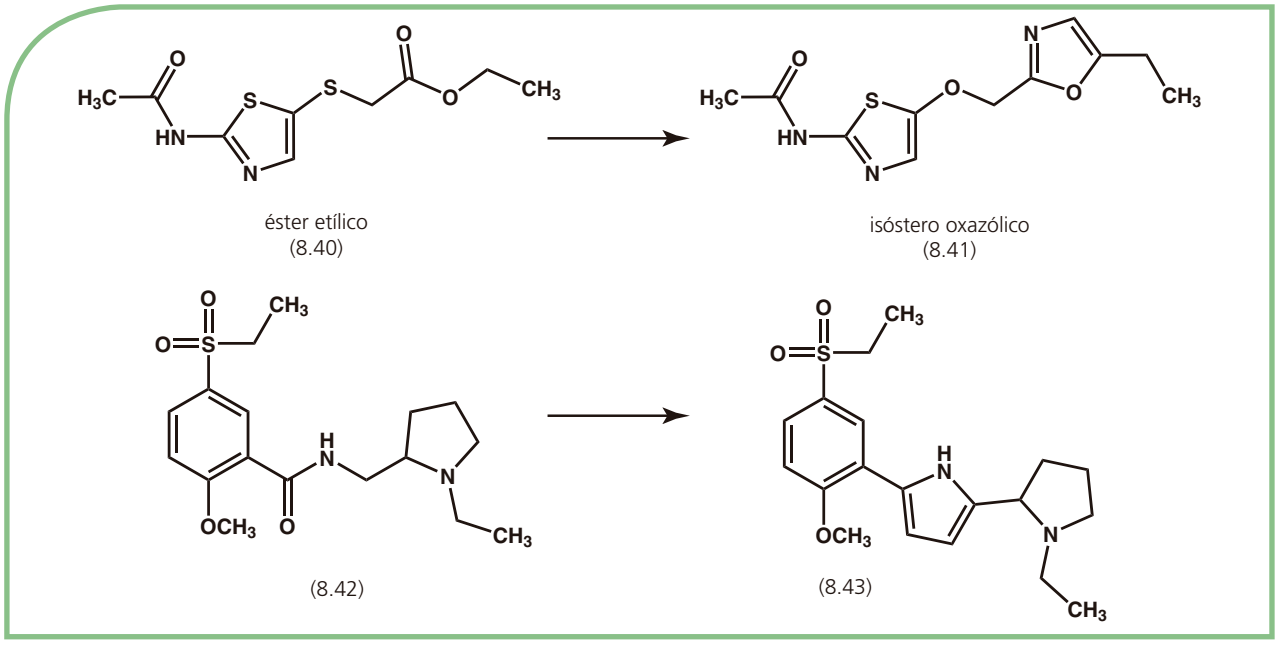


FIGURA **8.15** ▶ ISÓSTEROS FUNCIONAIS DE ÉSTERES E AMIDAS.

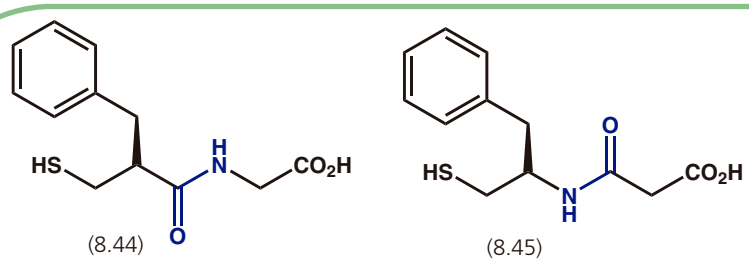


FIGURA **8.16** ▶ RETROISÓSTEROS DE AMIDAS (8.44) E (8.45).

BIOISÓSTEROS DE ÁTOMOS TETRAVALENTES

Embora a aplicabilidade da estratégia de modificação molecular de um dado protótipo por meio do *bioisosterismo* esteja bem consolidada na indústria farmacêutica, o trabalho de Tacke e colaboradores[29] (Figura 8.17) ilustra a sua aplicabilidade em outros setores. A otimização das propriedades organolépticas de compostos empregados em fragrâncias de interesse industrial foram modificadas pela aplicação do bioisosterismo clássico de grupos tetravalentes, exemplificada pela troca do átomo de carbono (**C**), presente na estrutura do majantol (8.46), pelos átomos de sílicio (**Si**) e germânio (**Ge**) nos derivados 8.47 e 8.48, respectivamente, permitindo a identificação de novos padrões de fragrâncias de origem sintética. Embora esta troca isostérica seja rara em fármacos, a modificação do volume molecular pela substituição **C** x **Si** x **Ge**, produzindo os bioisósteros 8.46, 8.47 e 8.48, resulta em similaridades conformacionais e eletrônicas evidenciadas por estudos de difração de raios X e determinação do potencial eletrostático através do programa GAUSSIAN 98.

Entre os fármacos, o isosterismo **C** / **Si** foi empregado por Burke e colaboradores para obter o derivado 7-*tert*-butildimetilsilil-10-hidroxicamptotecina (8.49), isóstero de silício do metabólito ativo do irinotecan (i.e., SN38).[30]

A substituição do radical *terc*-butila do doramapimode (8.50, BIRB-796), inibidor da proteína quinase ativada por mitogénio p38 (MAPK) quinase por um radical trimetilsilano, é um exemplo de uma substituição bioisostérica eficaz de um átomo de carbono por silício. Esta troca aumentou ligeiramente o pKa do átomo de *N* da morfolina, reduzindo atipicamente a lipofilicidade global do composto (8.51) de Log *P* 5,2 para 4,7, e não teve nenhum efeito significativo sobre a estabilidade metabólica. Em um modelo de liberação de TNF-α em rato induzido por LPS o derivado *sila*-BIRB-796 exibiu eficácia comparável ao BIRB-796 quando administrado em uma dose de 10 mg/kg.

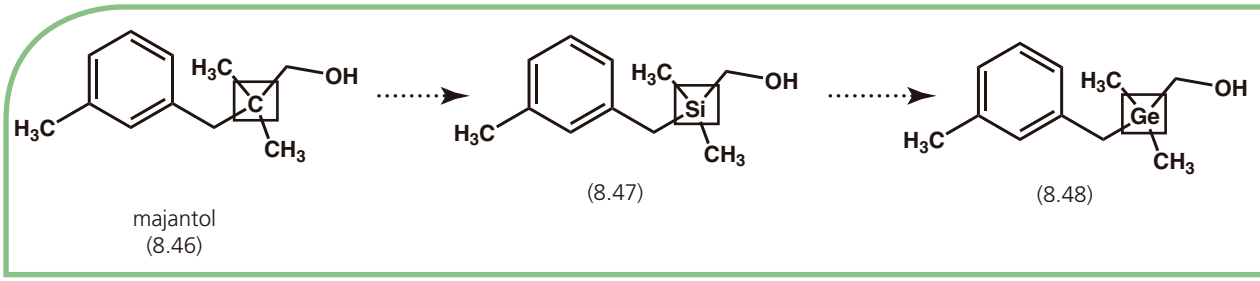


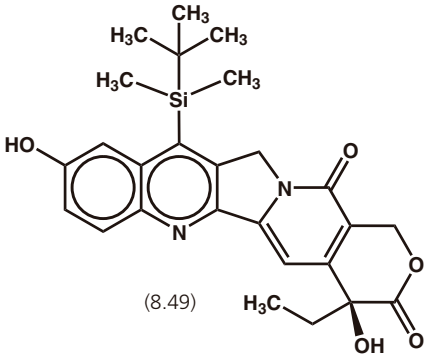
FIGURA **8.17** ▶ *BIOISOSTERISMO* DE ÁTOMOS TETRAVALENTES EMPREGADO NA INDÚSTRIA DE FRAGRÂNCIAS.

BIOISOSTERISMO DE ANÉIS

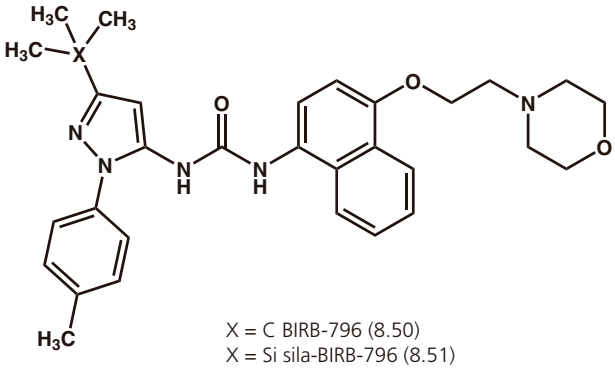
A Figura 8.18 ilustra o *bioisosterismo clássico de anéis aromáticos*, a partir do anel fenila do benzeno, com seis elétrons π circundados por sistemas isósteros de seis e de cinco átomos, representados pela piridina, furana, tiofeno e pirrola com um único heteroátomo e pirimidina, piridazina, pirazina, imidazola, pirazola, tiazola e oxazola contidos no círculo da Figura 8.18. No entorno deste círculo temos anéis isostéricos com 10 π incluindo a naftila e os demais sistemas, com um ou mais heteroátomos. Os sistema tricíclicos, lineares ou angulares, com 14 π, completam a Figura 8.18.

Com relação ao sistema indólico (**A**),[31] estão ilustrados na Figura 8.19 os dez sistema isósteros obtidos **B-I**, trocando-se uma vez um átomo de carbono de cada uma das posições possíveis no sistema aromático condensado de 10 π. Admitindo-se que a partir do anel piridina-pirrola (**H**) pode-se proceder uma nova troca de carbono por mais um heteroátomo, tem-se o sistema trinitrogenado **J**, o que demonstra a diversidade molecular que o emprego do bioisosterismo pode fornecer.

Esse tipo de bioisosterismo clássico de anéis foi empregado por Francisco e colaboradores, em 2002, na modificação molecular de derivados *N*-fenilpirazólicos funcionalizados com quimiotipo terfenílico e propriedades antagonistas de receptores canabinoides (CB), buscando otimizar a seletividade pelo subtipo 1 (i.e., CB_1). Ademais, pretendia-se favorecer a administração oral, visando o emprego terapêutico no controle da obesidade. O anel pirazólico central do rimonabanto (SR-141716A; Acomplia®; 8.52, Figura 8.20),[32] primeiro fármaco usado no



(8.49)



X = C BIRB-796 (8.50)
X = Si sila-BIRB-796 (8.51)

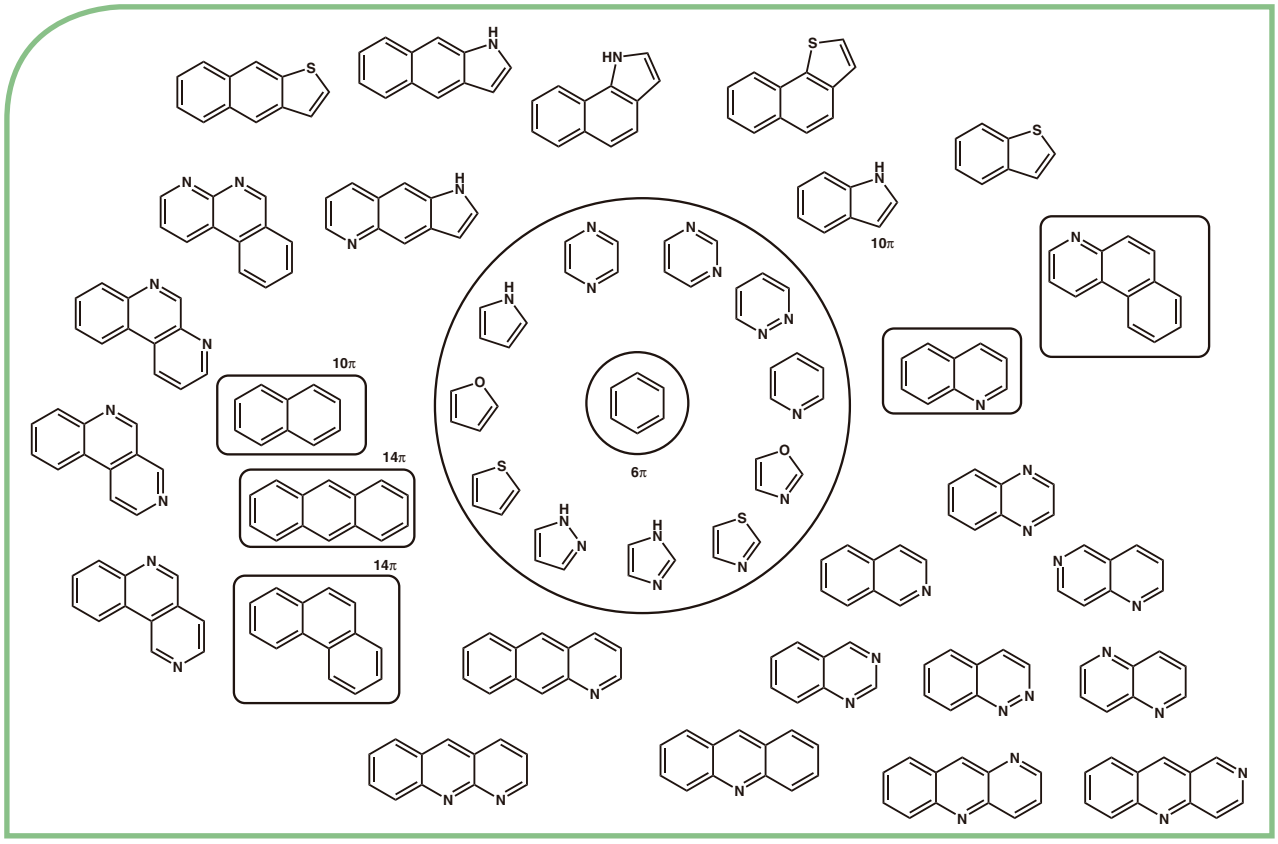


FIGURA **8.18** ▶ ISÓSTEROS CLÁSSICOS DE ANÉIS AROMÁTICOS.

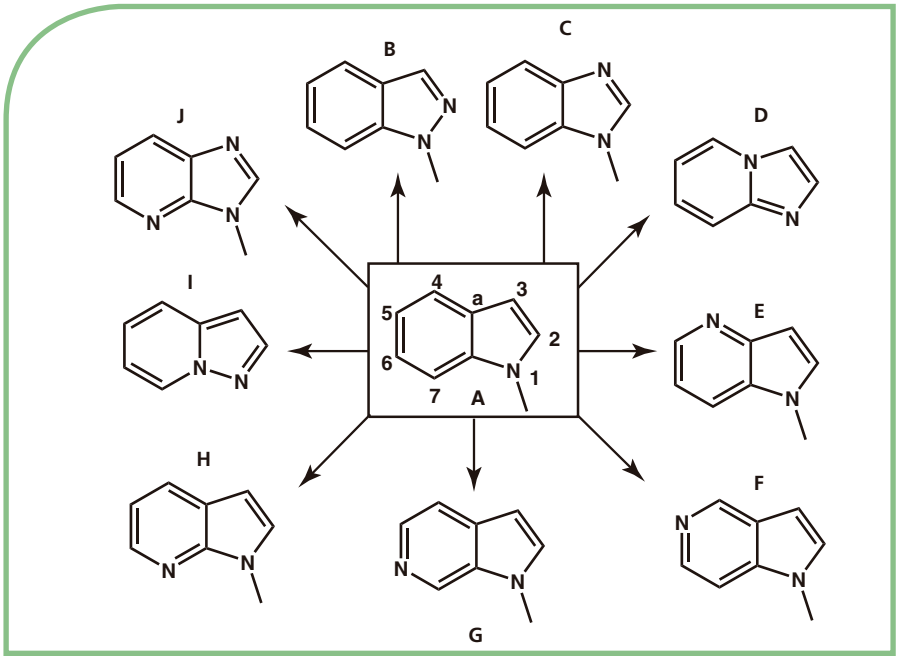


FIGURA **8.19** ▶ ISÓSTEROS DO ANEL INDÓLICO (A).

controle da obesidade, retirado pela Sanofi-Aventis em janeiro de 2009, possui todas as posições substituídas por subunidades 4'-clorofenila e 2',4'-diclorofenila em **C-5** e **N-1**, respectivamente. Apresenta um substituinte hidrazida cíclica em **C-3** e uma metila em **C-4**. Novos isósteros modificados no anel central pela introdução de tiazola e triazola forneceram os regioisômeros correspondentes 8.53, 8.54 e 8.55, 8.56, respectivamente (Figura 8.20). Os resultados da avaliação farmacológica desses compostos não corresponderam às expectativas quanto à seletividade sobre os receptores CB_1. Em contraste, os resultados obtidos com o isóstero imidazólico 8.57 revelaram ganho de seletividade para o subtipo de receptor desejado, com ED_{50} de 2,4 mg/kg (via oral), representando, portanto, um autêntico bioisóstero do protótipo pirazólico 8.52.[33,34] Curiosamente, o derivado mais ativo correspondeu ao regioisômero em que o fragmento 2',4'-diclorofenila encontra-se substituindo a posição 2 do núcleo imidazólico de 8.57, que corresponderia ao regioisômero do rimonabanto (8.52). Os resultados descritos pelos autores não incluíram as propriedades antagonistas deste composto, nem a atividade do padrão de substituição alternativo para os isósteros tiazólicos 8.53 e 8.54, com os substituintes aromáticos, que definem o quimiotipo terfenílico, nas posições isoméricas ***N*-1** e **C-2;** se isso fosse feito, permitiria manter o mesmo padrão tetrassubstituído do rimonabanto (8.52), de maior similaridade, pela possibilidade de se manter o substituinte metila.

Aplicando a estratégia do *bioisosterismo clássico de anéis aromáticos*, Binder propôs o tenoxicam (8.59),[35] membro de classe dos ariltiazina-1,1-dióxidos, como bioisóstero do piroxicam (8.58), por meio da troca do núcleo benzotiazínico de 8.58 pelo sistema tienotiazínico em 8.59 (Figura 8.21). Esse exemplo representa a relação bioisostérica existente entre anéis aromáticos heterocíclicos e o grupo fenila (i.e. tiofeno *vs.* fenila). O perfil de atividade farmacoterapêutica de 8.59 mostrou-se comparável ao de 8.58, podendo ser administrado em dose única de 20 mg diária, visto sua longa meia-vida plasmática, fator desejável para terapia de quadros de artrite, inclusive a osteoartrite. Esta substância foi lançada pelos laboratórios Hoffman LaRoche, da Suíça com o nome de Tilcodil®.[36] Ambos os derivados atuam pelo mesmo mecanismo de ação, ao nível do mesmo receptor, isto é, cicloxigenase ou prostaglandina endoperóxido sintase, enzima da cascata do ácido araquidônico. Cabe destacar que outros bioisósteros de anéis ao nível da subunidade estrutural representada pelo núcleo benzotiazínico (BTA) podem possuir o mesmo perfil

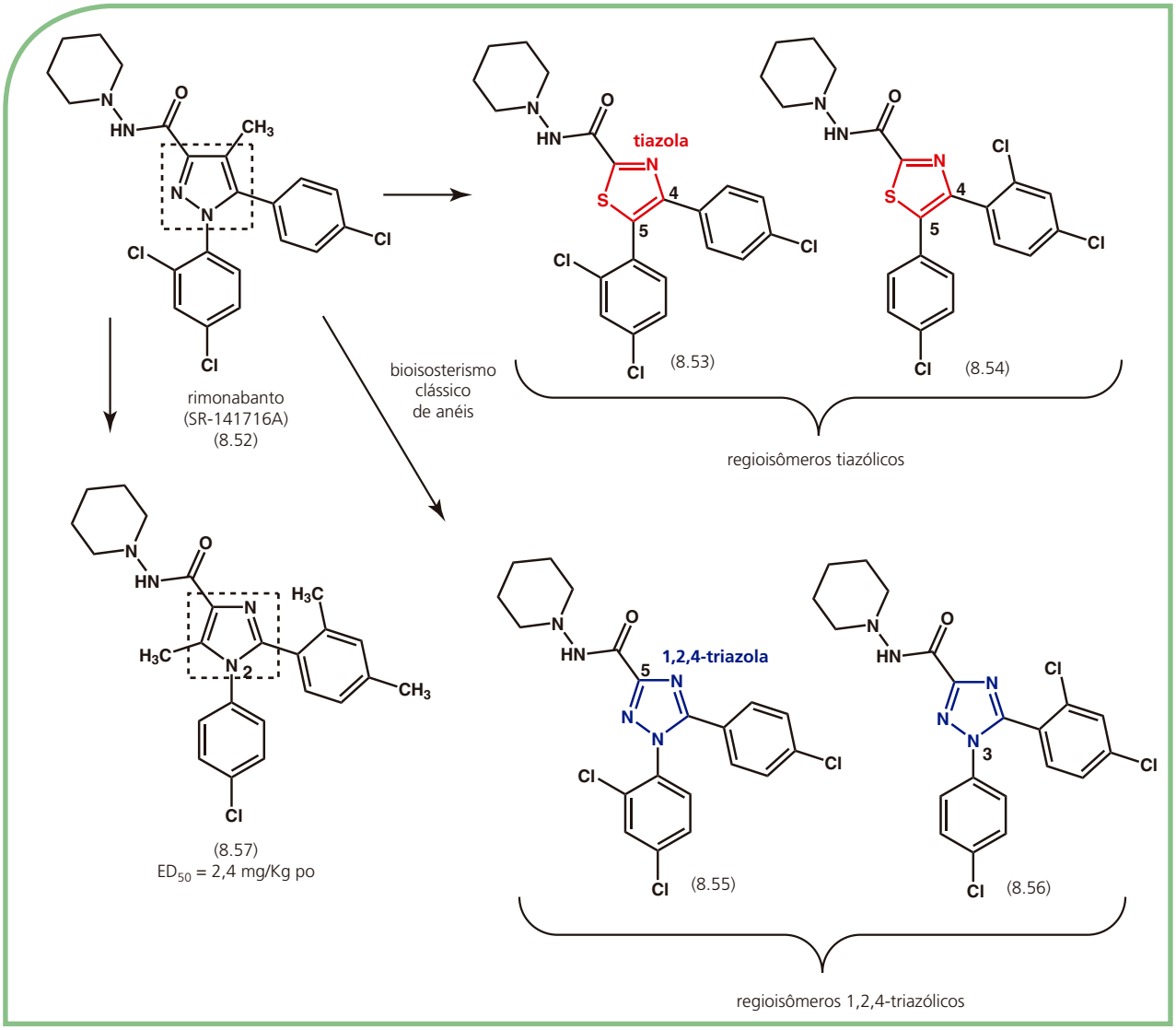


FIGURA **8.20** ▶ BIOISÓSTEROS COM PROPRIEDADES ANTAGONISTAS DE RECEPTORES CANABINOIDES CB_1.

farmacoterapêutico de 8.58 e 8.59 (8.60, Figura 8.21),[36] diferenciando-se de outros bioisósteros desenvolvidos por alterações estruturais do anel aromático heterocíclico, presente na unidade carboxamídica, cujo representante é o isoxicam (8.61) (Figura 8.21), lançado pelos laboratórios Warner-Lambert, na Alemanha, em 1983, sob o nome de Pacyl®.[37] Este fármaco (8.61) possui um anel 5-metilisoxazólico como bioequivalente do anel piridínico do piroxicam (8.58) e tenoxicam (8.59), tendo sido recentemente retirado do mercado devido às reações dermatológicas que provocava.

A semelhança entre as propriedades físico-químicas dos anéis fenila (PE = 80 °C) e tiofeno (PE = 84 °C) está bem fundamentada e foi utilizada na criação do conceito de bioisosterismo de anéis ou anéis equivalentes. Entretanto, a troca do anel fenila pelo anel tiofeno na estrutura de derivados bicíclicos deve ser feita mediante a consideração dos possíveis regioisômeros envolvidos nesta substituição. Os trabalhos de Blair e colaboradores[38] ilustram bem este tipo de substituição, em que o anel fenila do núcleo indólico, presente na estrutura do protótipo *N*,*N*-dimetiltriptamina (8.62), foi substituído pelo anel tiofeno, originando os sistemas isoméricos tieno[3,2-*b*]pirrola (8.63), tieno[2,3-*b*]pirrola (8.64), tieno[4,3-*b*]pirrola (8.65) (Figura 8.22). Os resultados descritos neste

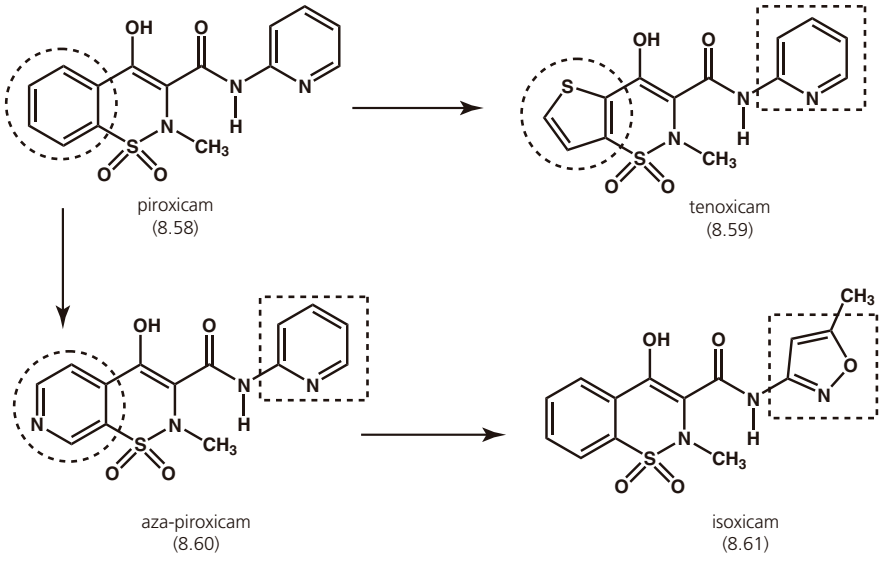


FIGURA **8.21** ▶ *BIOISOSTERISMO* DE ANÉIS E A DESCOBERTA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DA CLASSE DOS OXICAMS: PIROXICAM (8.58), TENOXICAM (8.59), AZA-PIROXICAM (8.60), TENOXICAM (8.59) E ISOXICAM (8.61).

trabalho demonstram que, à exceção do sistema tieno[4,3-*b*]pirrola (8.65), instável e de difícil preparação, os demais sistemas heterocíclicos isoméricos são autênticos bioisósteros do núcleo indólico, apresentando afinidade e seletividade pelos receptores de serotonina semelhantes ao protótipo 8.62.

Ainda entre os agentes anti-inflamatórios não esteroides, Almansa e colaboradores[39] descreveram a relação bioisostérica existente entre os anéis pirazolo e pirazolo-pirimidina presentes nos compostos 8.66 e 8.67, respectivamente (Figura 8.23). A troca do anel pirazólico, presente no celecoxibe (8.66), pelo anel pirazolo-pirimidina em 8.67 resultou na otimização das propriedades farmacodinâmicas de 8.66, embora tenha comprometido sua biodisponibilidade oral.

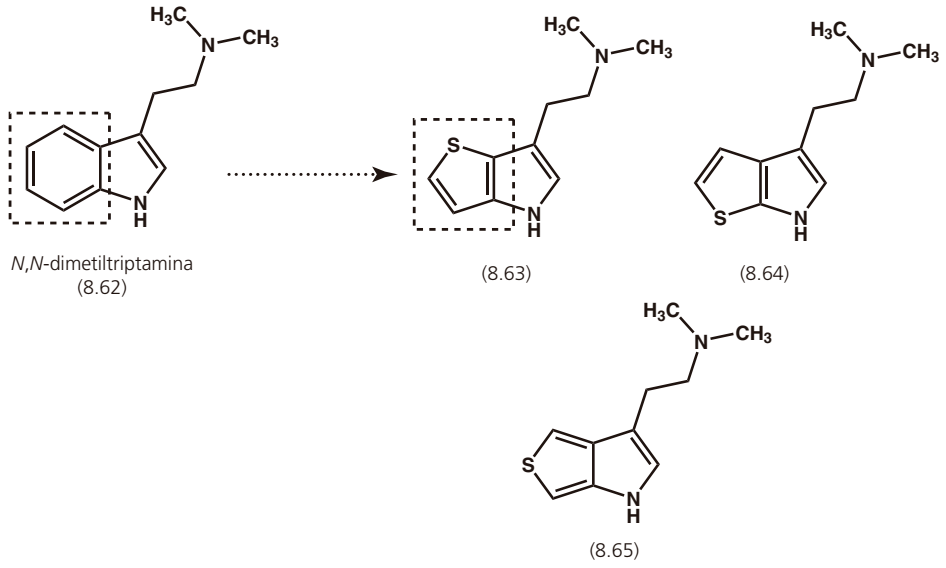


FIGURA **8.22** ▶ ISÓSTEROS CLÁSSICOS DE ANEL: BENZENO E TIOFENO.

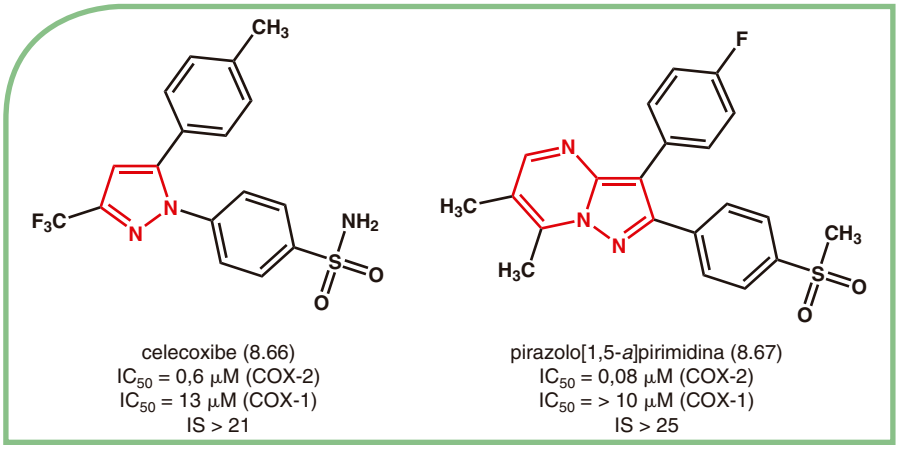


FIGURA **8.23** ▶ BIOISÓSTEROS DA CLASSE DOS AINEs DE SEGUNDA GERAÇÃO.

O *bioisosterismo* tem sido amplamente empregado na modificação estrutural de um composto-protótipo, visando sua otimização quanto às suas propriedades farmacodinâmicas. Um exemplo, ilustrado na Figura 8.24, vem do laboratório do Professor Camille George Wermuth, antigo professor da Faculdade de Farmácia da Universidade Louis Pasteur, em Estrasburgo, na França, e atualmente Diretor-Presidente da Prestwick, *start-up* criada por ele especializada em serviços de química medicinal, localizada em Illkirch, próximo ao campus da universidade.[40] Tendo sido detectadas as propriedades, ainda que frágeis, de inibidor competitivo reversível da AChE para a minaprina (8.68), com IC_{50} de

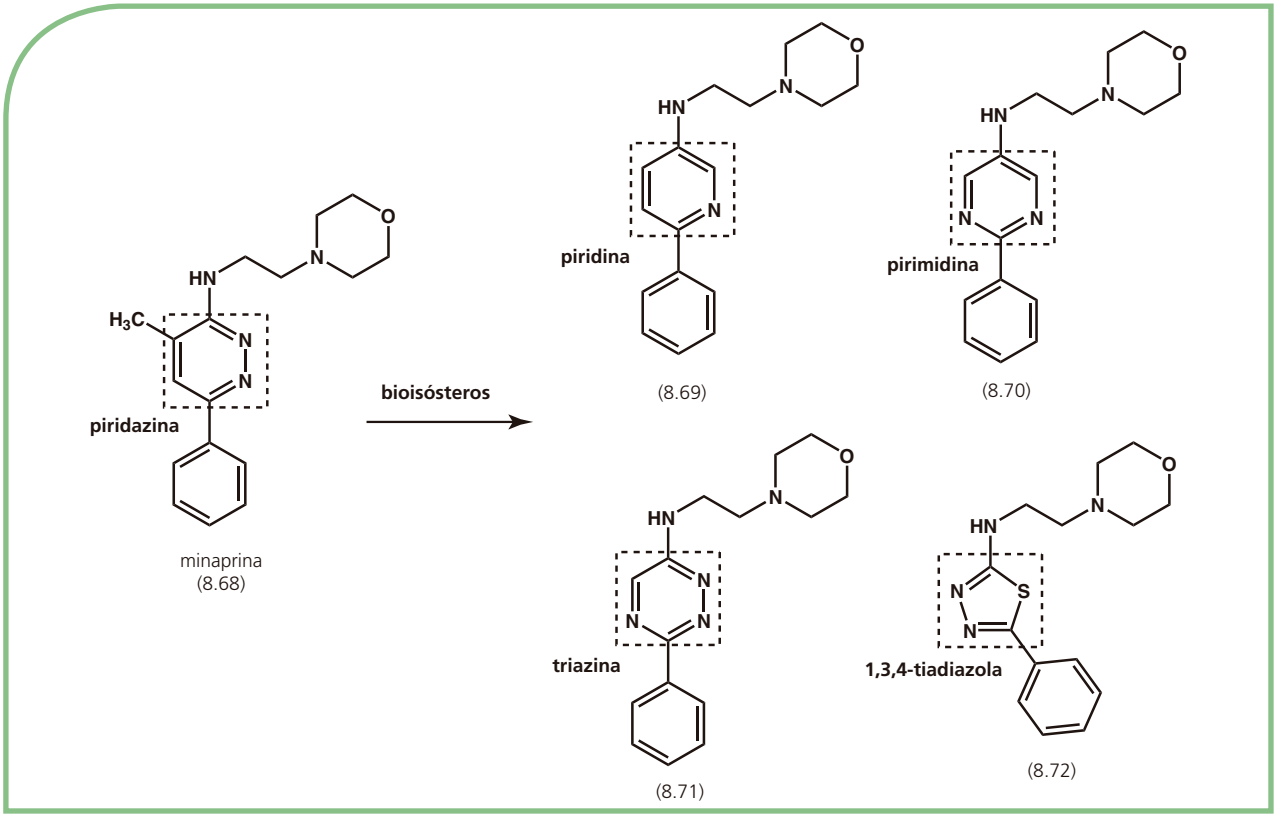


FIGURA **8.24** ▶ ISÓSTEROS DE ANÉIS NITROGENADOS COM SEIS ELÉTRONS-π A PARTIR DO PROTÓTIPO MINAPRINA (8.68).

85 μM, o grupo de pesquisas liderado por Wermutha preparou os derivados piridínico (8.69), pirimidínico (8.70), triazínico (8.71) e 1,2,4-tiadiazólico (8.72) (Figura 8.24), aplicando o *bioisosterismo clássico de anéis aromáticos*, e obteve resultados experimentais que motivaram novas modificações estruturais (Figura 8.25), visando otimizar a potência de ação dos análogos da minaprina (8.68) perante a AChE. A troca isostérica do sistema morfolínico da minaprina (8.68, Figura 8.25) por um anel piperidínico (8.73, Figura 8.25) foi realizada, mantendo o anel aromático central piridazínico e introduzindo um fragmento molecular hidrofóbico – representado pelo grupo benzila – no átomo de nitrogênio deste fragmento heterocíclico terminal. As mudanças bioisostéricas conduziram ao composto (8.73), que apresentou IC_{50} de 0,12 μM perante a AChE, correspondendo a um aumento superior a 700 vezes da atividade desta classe de novos bioisósteros.

Cabe mencionar que o mesmo grupo de pesquisadores descobriu, posteriormente, os bioisósteros 8.74 e 8.75 (Figura 8.26), possuindo o núcleo piridazínico metilado, de maneira similar à minaprina (8.68) no composto 8.74 ou na posição vizinha no regioisômero 8.75. Este último isóstero (8.75, Figura 8.26) apresentou um valor de IC_{50} de 21 nM perante a AChE, ilustrando o sucesso da aplicação do *bioisosterismo na otimização* da atividade farmacológica de um protótipo, levando à identificação de um bioisóstero 4.000 vezes mais ativo que o protótipo original (i.e., 8.68).

Recentemente um novo agente anti-hipertensivo, que atua como antagonista de receptores da angiotensina II (AT-II), foi descoberto a partir da losartana (8.76), por aplicação do bioisosterismo. Visando a aprimorar a meia-vida deste fármaco, pesquisadores da Glaxo SmithKlyne (GSK) substituíram um anel benzênico (**a**), contido na subunidade *orto*-tetrazolil-bifenílica da losartana (8.76, Figura 8.27), por um outro sistema aromático, agora com 10 elétrons-π, isto é, o anel benzofurânico (p. ex., 8.77), e obtiveram uma melhoria de em torno de 20% na biodisponibilidade do biosóstero (8.77) em relação ao protótipo inicial (8.76) (Figura 8.27).[41]

O bioisosterismo foi empregado por Dias e colaboradores[42] e Lima e colaboradores[43] no desenho de novos análogos do fármaco antimalárico mefloquina (8.78, Figura 8.28), buscando descobrir novos candidatos a fármacos ativos em cepas de *Plasmodium sp.* resistentes. Neste exemplo, foi mantida a unidade farmacofórica correspondendo ao fragmento hidroximetil-piperidina presente na mefloquina (8.78) e modificou-se o sistema aromático quinolínico da mefloquina (8.78) por um anel pirazolo[3,4-*b*]piridina, também com 10 életrons-π, em 8.79, porém, de basicidade diferente. O novo derivado sintético (8.79), quando bioensaiado *in vitro*, apresentou o perfil de atividade antimalárica desejada, sendo ativo em cepas resistentes à própria mefloquina e mesmo à cloroquina, dois importantes fármacos do arsenal quimioterápico antimalárico.

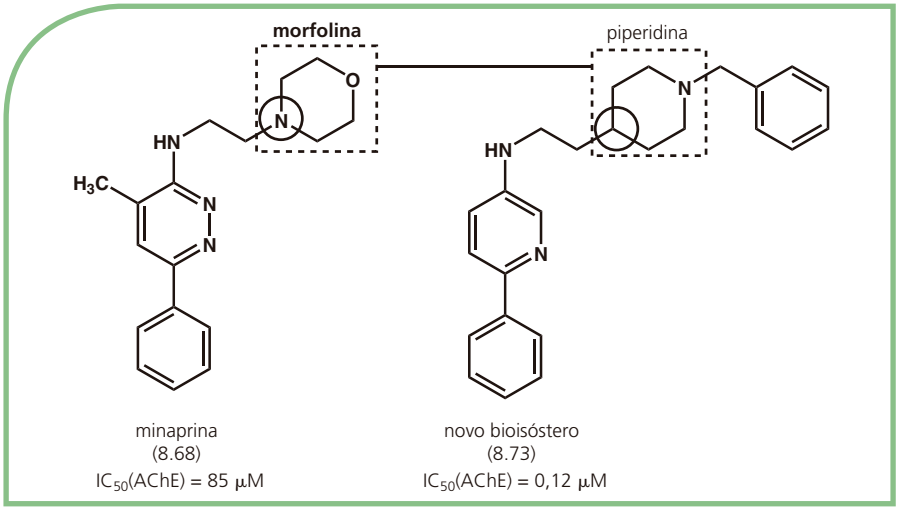
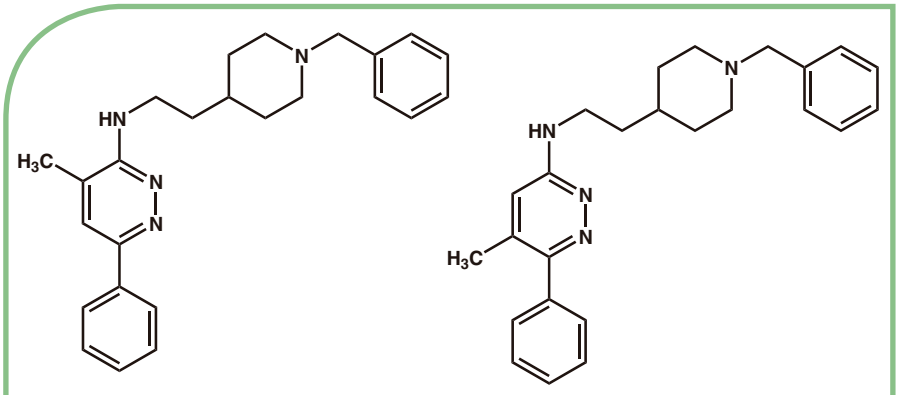


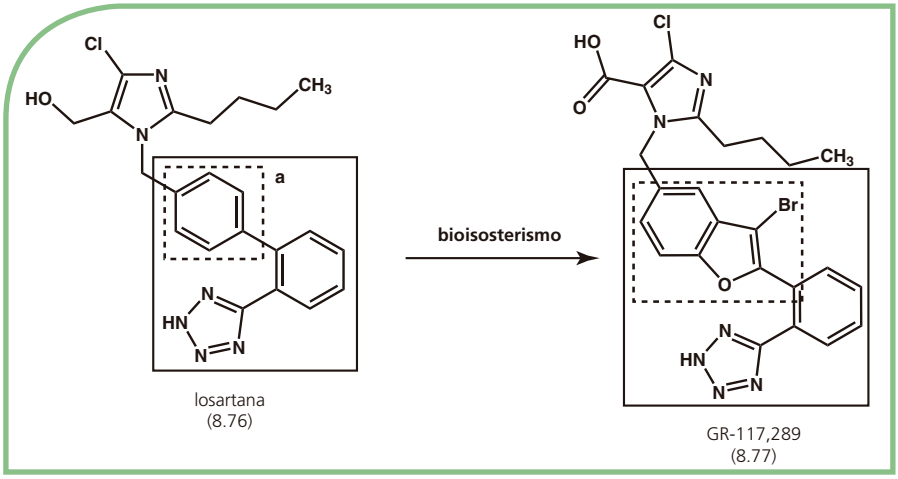
FIGURA **8.25** ▶ BIOISÓSTERO OTIMIZADO **8.73** DA MINAPRINA (8.68).



(8.74)
IC_{50} (AChE) = 320 nM

(8.75)
IC_{50} (AChE) = 21 nM

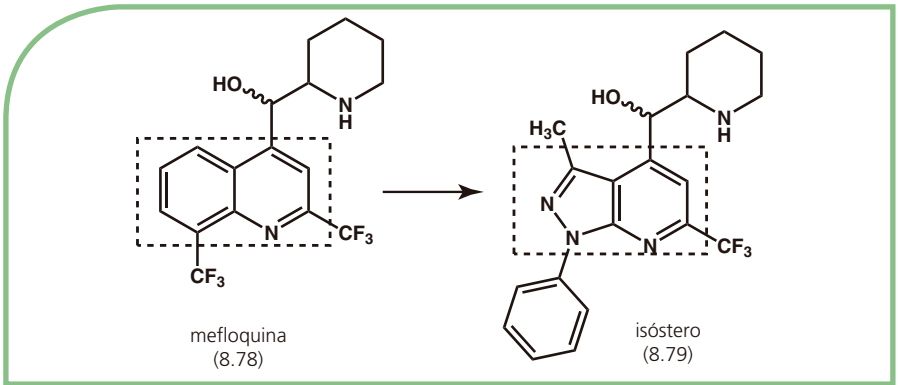
FIGURA **8.26** ▶ NOVOS REGIOISÔMEROS COMO BIOISÓSTEROS OTIMIZADOS (8.74 E 8.75) DA MINAPRINA (8.68).



losartana
(8.76)

GR-117,289
(8.77)

FIGURA **8.27** ▶ EMPREGO DO BIOISOSTERISMO NO DESENHO ESTRUTURAL DO DERIVADO GR-117,289 (8.77), A PARTIR DO PROTÓTIPO LOSARTANA (8.76).



mefloquina
(8.78)

isóstero
(8.79)

FIGURA **8.28** ▶ RELAÇÃO BIOISOSTÉRICA ENTRE OS ANÉIS QUINOLÍNICO E PIRAZOLO[3,4-*b*]PIRIDINA, PRESENTES NAS ESTRUTURAS DOS ANTIMALÁRICOS MEFLOQUINA (8.78) E 8.79, RESPECTIVAMENTE.

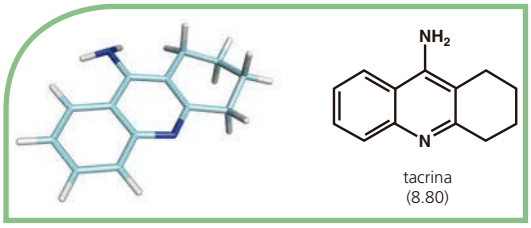


FIGURA **8.29** ▶ TACRINA (8.80, COGNEX®), FÁRMACO DISPONÍVEL PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER, ATUANDO COMO INIBIDOR DE AChE.

A identificação desta nova relação bioisostérica entre o sistema pirazolo[3,4-*b*]piridina e o anel quinolínico nestes derivados antimaláricos (Figura 8.28) inspirou o mesmo grupo de pesquisas no desenho de novos compostos inibidores da AChE.[44]

A doença de Alzheimer[45] acomete uma parcela importante da população na terceira idade. Sua etiologia está relacionada com o papel dos mediadores colinérgicos centrais (*hipótese colinérgica*), tendo sido descobertas as propriedades inibidoras de AChE no derivado 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridínico (8.80, tacrina, Cognex®), um dos poucos recursos terapêuticos disponíveis para o tratamento desta doença cognitiva (Figura 8.29).

A Figura 8.30 ilustra a aplicação da nova relação bioisostérica identificada entre o sistema quinolínico e pirazolo[3,4-*b*]piridina no desenho estrutural de novos candidatos a inibidores de AChE. A unidade heterocíclica (**a**), compreendendo os anéis isósteros, aminados na posição C-9 do núcleo quinolínico do fármaco protótipo e no C-4 correspondente, no sistema pirazolo[3,4-*b*]piridiníco, contém o núcleo cicloalquila (**b**), de seis átomos na tacrina, que foi mantido no primeiro composto (8.81, Figuras 8.30 e 8.31) e modificado para um ciclopentila no homólogo inferior (8.82, Figuras 8.30 e 8.31). O regioisomêro (8.83), contendo o padrão molecular do fármaco protótipo, foi desenhado de maneira a se investigar o envolvimento estérico do grupo aminíco do sistema heterocíclico, mantendo uma relação *peri* neste novo derivado (8.83, Figura 8.30).[44]

O novo padrão heterocíclico presente no composto 8.84 (Figura 8.30) representa a homologação do sistema pirazolo[3,4-*b*]piridina de 8.81, pela intercalação de novo anel heterocíclico, originando o padrão tetracíclico presente em 8.84 (Figura 8.30).

O BIOISOSTERISMO NA CONSTRUÇÃO DE UMA SÉRIE CONGÊNERE: DERIVADOS N-ACILIDRAZÔNICOS (NAH)

O *bioisosterismo clássico de anéis* foi aplicado na construção da diversidade molecular de uma ampla série congênere de derivados *N*-acilidrazônicos (*NAH*) bioativos

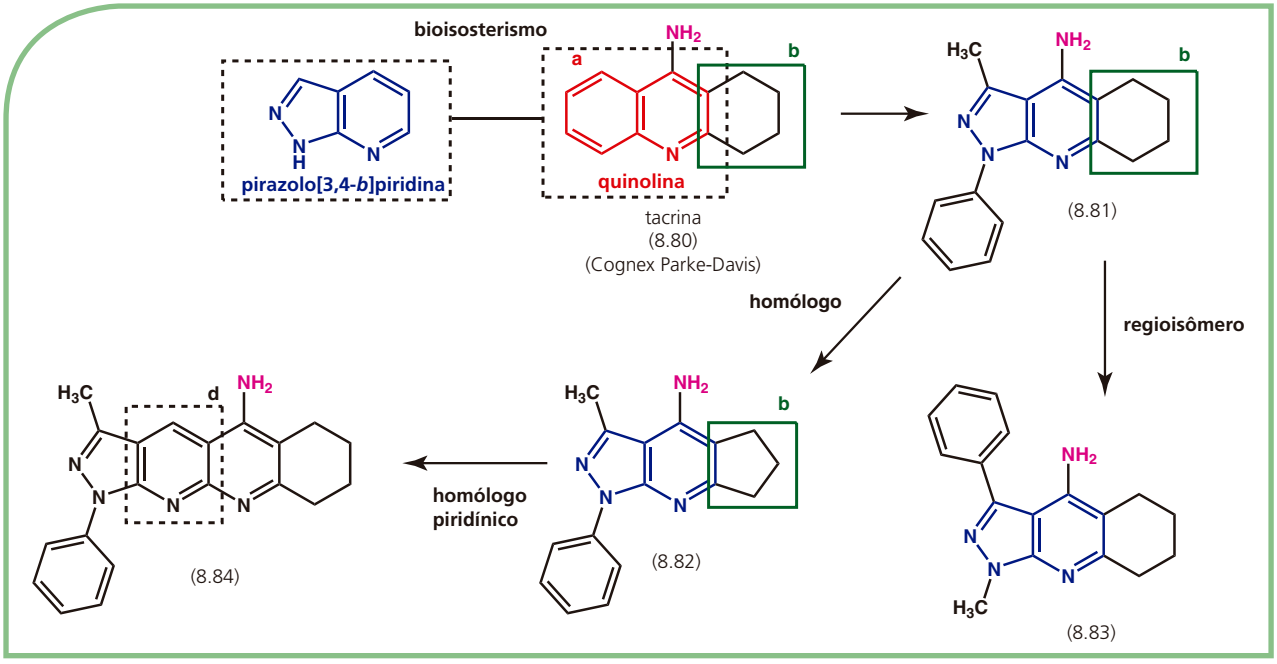


FIGURA **8.30** ▶ GÊNESE DOS NOVOS ISÓSTEROS DA TACRINA (8.80).

(Figura 8.32),[46] buscando estudar a relação entre a natureza da unidade aromática da parte acila desta classe de substâncias bioativas e a atividade analgésica observada.

O protótipo da série com núcleo pirazólico foi consecutivamente modificado, introduzindo-se núcleos isostéricos 1,2,4-oxadiazólico, 1,2,3-triazólico, imidazólico, furânico, tiofênico, 2-, 3- e 4-piridínicos, benzênico e 1,3-benzodioxolíco, mantendo nestes isósteros clássicos de anel caráter hidrofóbico similar, em função da natureza aromática de seis elétrons π que possuem.

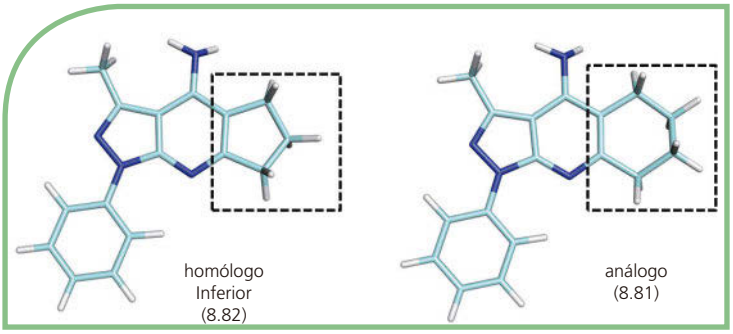


FIGURA **8.31** ▶ VISÃO ESTÉRICA DOS ISÓSTEROS HOMÓLOGOS (8.82) E (8.81) DA TACRINA (8.80), DESTACANDO A SUBUNIDADE CICLOALQUÍLICA (PYMOL 1.4).

A série congênere de derivados NAH pôde ser ampliada pela obtenção de novos derivados possuindo outros núcleos aromáticos condensados, homólogos, lineares ou angulares, isostéricos, apresentando diversos padrões heterociclícos (Figura 8.32) de 10 ou 14 elétrons π, modificando seu cárater hidrofóbico, de maneira a determinar a contribuição desta subunidade estrutural na atividade analgésica investigada.

A série congênere obtida apresentou adequada variedade estrutural ao nível da unidade aromática da parte acila e foi completada pela aplicação do *bioisosterismo* funcional nos substituintes e na natureza do fragmento aromático da insaturação imínica da função NAH. Isto ampliou significativamente a sua diversidade molecular e permitiu a descoberta de novos compostos extremamente ativos, dentre as dezenas de derivados sintetizados e bioensaiados. Ademais, nesta classe de derivados NAH identificaram-se

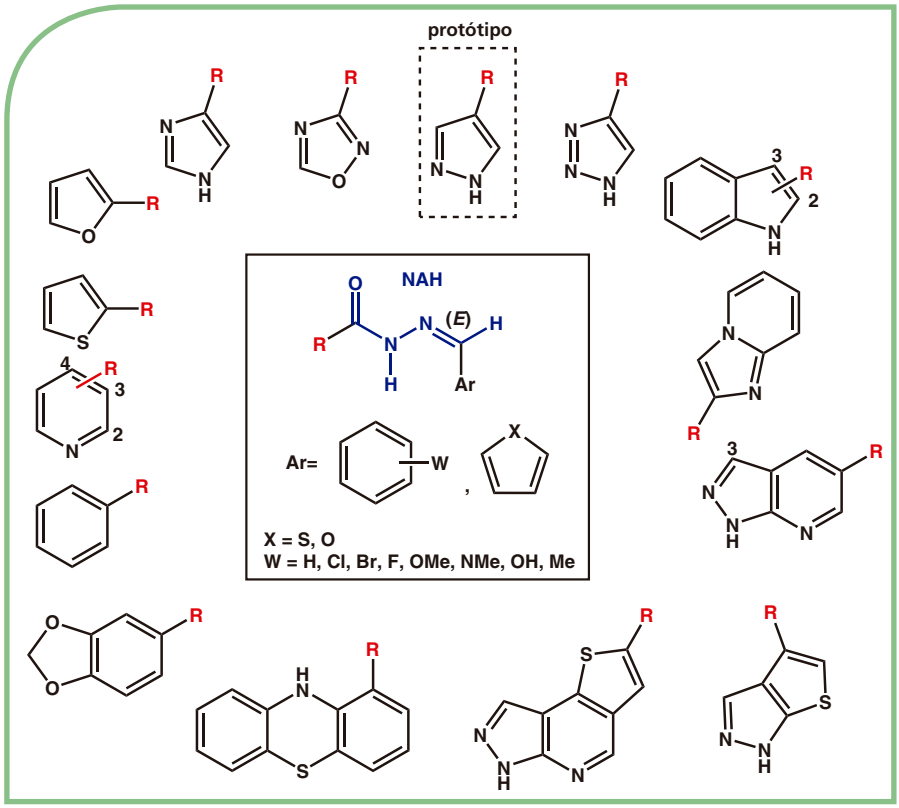


FIGURA **8.32** ▶ DIVERSIDADE MOLECULAR DE DERIVADOS *N*-ACILARILIDRAZÔNICOS (NAH) BIOATIVOS OBTIDA PELA ESTRATÉGIA DO *BIOISOSTERISMO* DE ANÉIS PARA A CONSTRUÇÃO DA SÉRIE CONGÊNERE.
Fonte: Adaptada de Fraga e Barreiro.[46]

diversos compostos bioativos, com distintas propriedades farmacológicas deteminadas em protocolos *in vivo*, caracterizando-os como novos compostos-protótipos.

Cabe mencionar que estudaremos, no Capítulo 10, novos protótipos com o quimiotipo *N*-acilidrazona (NAH) com importantes propriedades cardioativas, representado pelo derivado LASSBio-294, que ilustrará a aplicação da estratégia de *simplificação molecular* para o desenho molecular de novos protótipos. Além disso, podemos denominar um fragmento molecular presente em distintos compostos bioativos, com diferentes propriedades farmacológicas, como uma *estrutura privilegiada*,[47] o que se aplica facilmente à função NAH.

Em 2006, foram descritos os derivados NAH 8.85 (DHBNH) e 8.86 (DS-998), com importantes e distintas atividades, ambos com padrões estruturais similares entre si (Figura 8.33). O composto DHBNH (8.85, Figura 8.33) foi identificado na Universidade de Pittsburgh, EUA, por Himmel e colaboradores,[48] pelo emprego de técnicas de raios X na determinação da estrutura cristalina de complexos formados entre ligantes e a transcriptase reversa, um dos principais alvos terapêuticos do vírus HIV, evidenciando um novo sítio (RNase H) de reconhecimento molecular na enzima do vírus sub-tipo 1, o que permitirá que outros compostos possam ser planejados para atividade antiviral.

O derivado NAH DS-998 (8.86, Figura 8.33) foi identificado na Universidade de Chicago, EUA,[49] como potente inibidor da mais letal proteína do Anthrax, uma dos três componentes da toxina deste microrganismo, pelo emprego de técnicas de espectrometria de massas de material biológico com bibliotecas combinatórias de compostos orgânicos.

A comparação das duas estruturas de 8.85 e 8.86 permitiu evidenciar a similaridade da parte aromática ligada à carbonila da função NAH, que possui, em ambos os derivados, o mesmo padrão catecólico, enquanto no substituinte da subunidade imina a natureza aromática e os seus substituintes são distintos, sendo os dois derivados bioisósteros (Figura 8.33).

Um terceiro derivado NAH 8.87 (GSK4716) foi descrito por pesquisadores dos laboratórios GSK e da Universidade de Duke na Carolina do Norte, EUA,[50] como um potente agonista (IC_{50} = 1,3 μM) do receptor nuclear órfão relacionado ao estradiol, seletivo para os subtipos ERRβ e ERRγ.

Outro derivado *N*-acilidrazônico, desta vez *N*-alquilado (8.88, Figura 8.34), foi descrito como potente agente tuberculostático.[51]

Recentemente, descrevemos no LASSBio-UFRJ o planejamento e a síntese de uma nova família de derivados *N*-acilidrazônicos, explorando a analogia da função ureia do

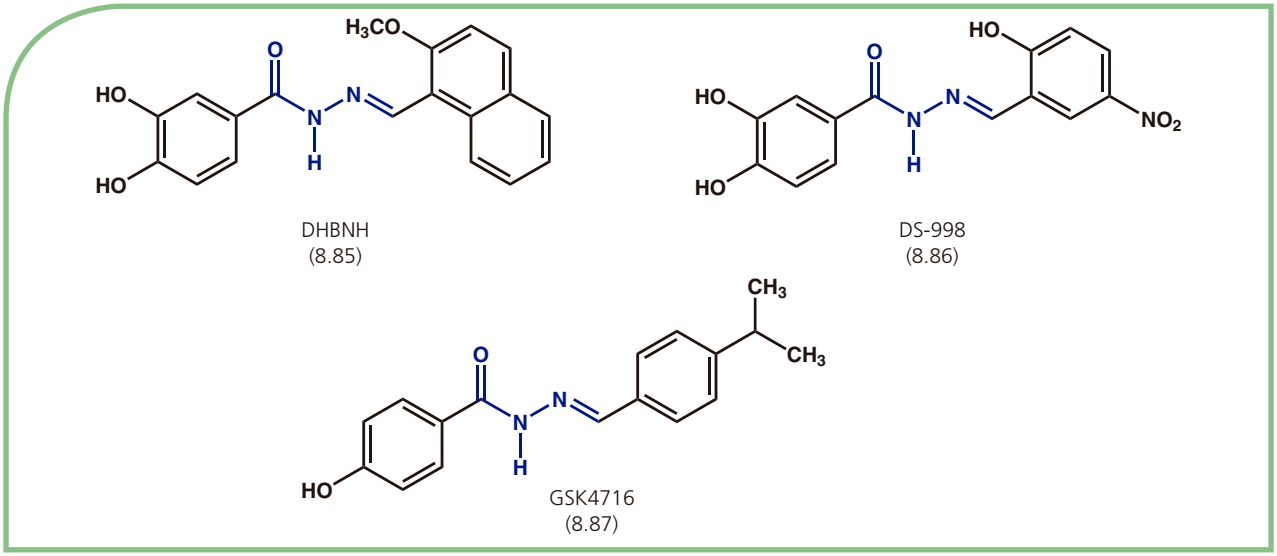


FIGURA **8.33** ▶ EXEMPLOS DE DERIVADOS NAH DHBNH (8.85), DS-998 (8.86) E GSK-4716 (8.87) COM PROPRIEDADES QUIMIOTERÁPICAS.

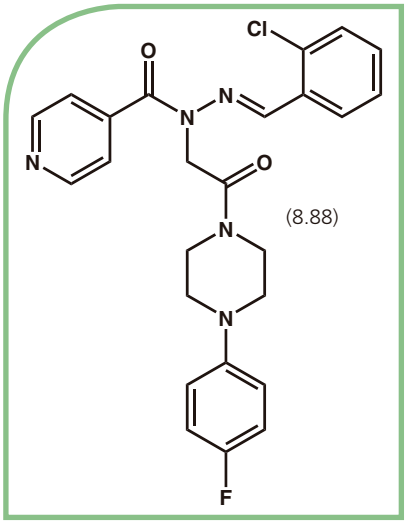


FIGURA **8.34** ▶ NOVO DERIVADO NAH (8.88) COM PROPRIEDADES TUBERCULOSTÁTICAS.

protótipo anti-inflamatório inibidor de MAPK-p38 BIRB-796 (8.50, Figura 8.35) pela função *N*-acilidrazona do protótipo LASSBio-1504 (8.89), o qual apresentou potente perfil anti-inflamatório e analgésico por via oral no modelo hiperalgesia térmica induzida por carragenina em ratos, resultante de sua capacidade de bloquear a produção da citocina TNF-α tanto *in vitro* (IC_{50} = 3,6 μM) quanto *in vivo*.[52]

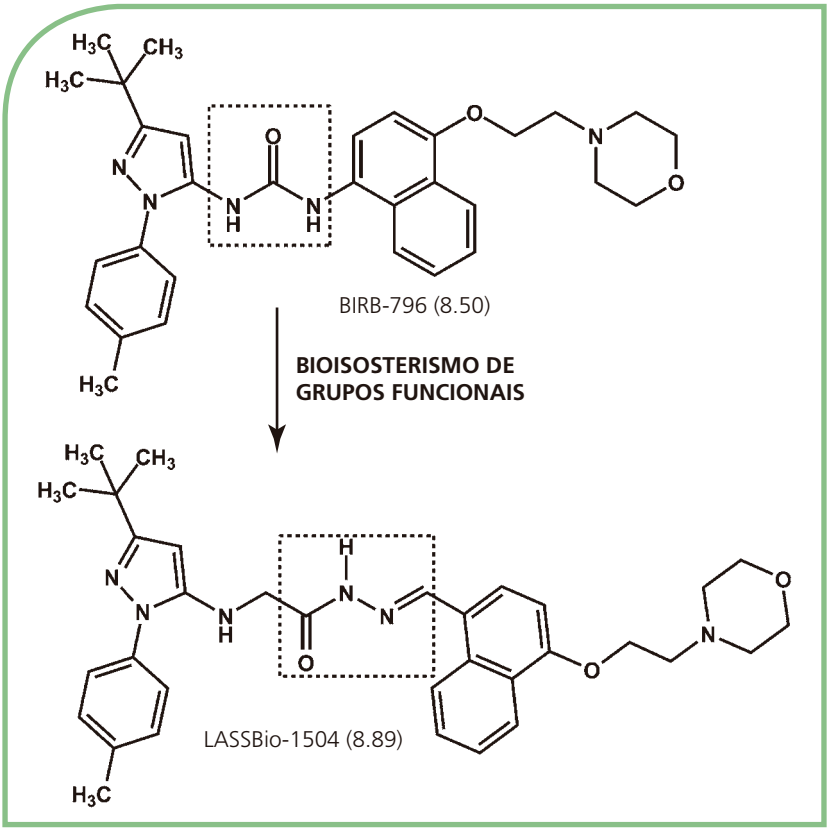


FIGURA **8.35** ▶ PROTÓTIPO *N*-ACILIDRAZÔNICO LASSBio-1504 (8.89) COM POTENTES PROPRIEDADES ANTI-INFLAMATÓRIAS E ANALGÉSICAS.

APLICAÇÕES DO BIOISOSTERISMO NA DESCOBERTA DE NOVOS PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

O processo inflamatório pode ser considerado como uma resposta de defesa a uma injúria tissular e envolve uma multiplicidade de mediadores celulares. A complexidade da mediação celular da resposta inflamatória está ilustrada, esquematicamente, na Figura 8.36, relacionando alguns mediadores lipídicos originados na cascata do ácido araquidônico (AA), substrato natural de distintas isoenzimas oxidativas e precursor de diferentes substâncias endógenas envolvidas com diferentes respostas celulares, pró- e anti-inflamatórias.[53]

Distintas enzimas oxidativas competem pelo AA, lipoxigenases (LOX) específicas para as diferentes insaturações do substrato, por exemplo, 5-LOX, levando à bioformação do leucotrieno pró-inflamatório LTB4 (8.96, Figura 8.37) e dos leucotrienos cisteínicos (Cys-LTs, Figura 8.37), formados por ação da glutationa-*S*-transferase sobre o LTA4 (8.92, Figura 8.37). As principais propriedades farmacológicas destes icosanoides, decorrentes de suas interações com receptores específicos de membrana, incluem: broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, produção de muco, liberação de enzimas lisossomais, quimiotaxia, ativação de leucócitos e vasoconstrição da musculatura lisa, refletindo seu envolvimento em fisiopatologias inflamatórias como asma, rinite, artrite e psoríase.

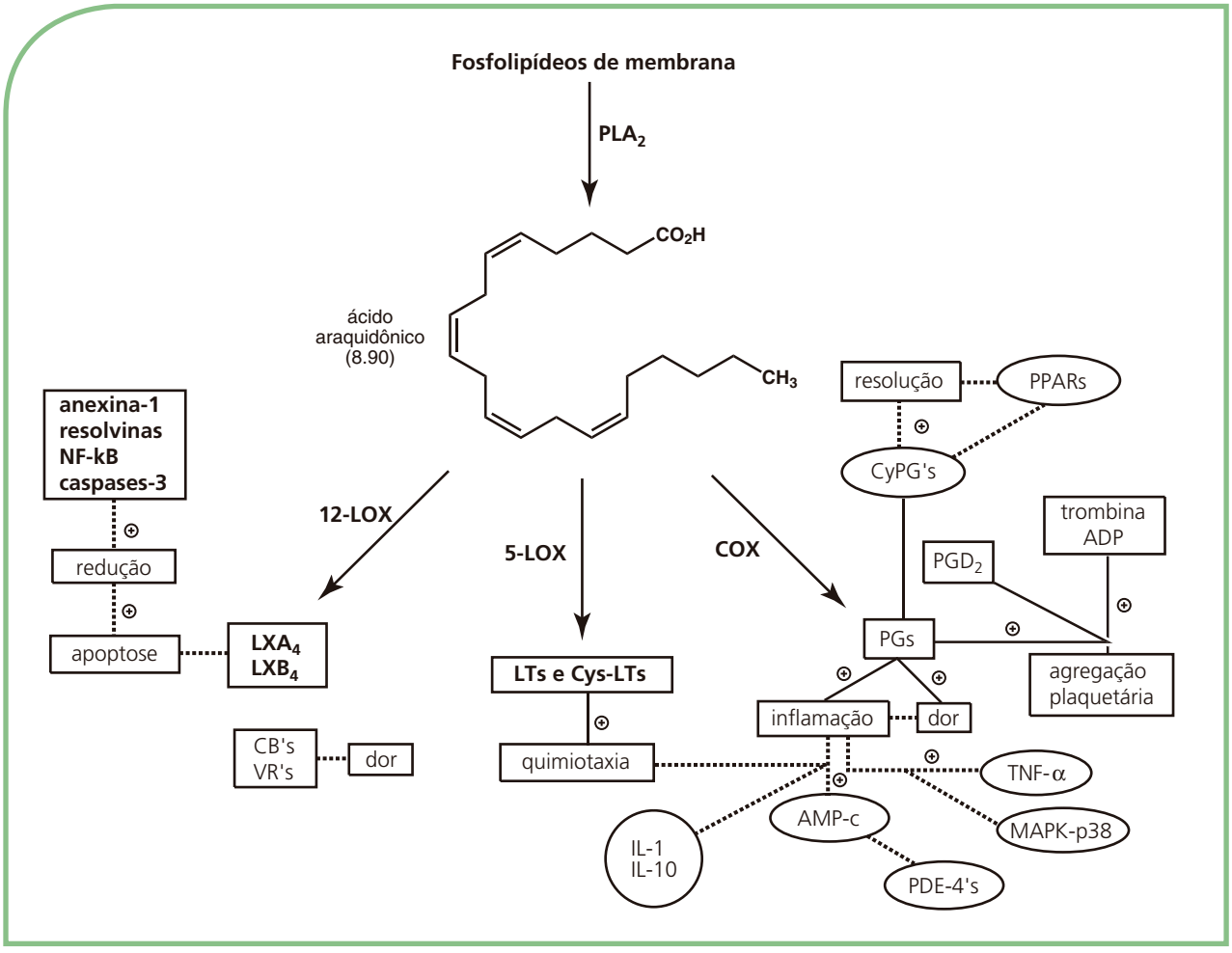


FIGURA 8.36 ▶ MEDIADORES DO PROCESSO INFLAMATÓRIO BIOFORMADOS A PARTIR DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO (AA, 8.90) POR AÇÃO DE LIPOXIGENASES (LOX) E CICLOXIGENASES (COX) E OUTROS ALVOS TERAPÊUTICOS POSSÍVEIS PARA O CONTROLE TERAPÊUTICO E RESOLUÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA CRÔNICA.

Outras duas iso-LOX, 12-LOX e 15-LOX, biotransformam o AA em outras famílias de mediadores, sendo aqueles originados pela ação oxidativa da 12-LOX, as lipoxinas (LXs, Figuras 8.38 e 8.39),[54] moduladores de respostas celulares relacionadas à apoptose, promovendo a ativação de outras enzimas (caspases-3)[55,56] e do fator de transcrição nuclear NF-κB,[57] envolvidos com a resolução da resposta inflamatória.

Outras importantes enzimas participantes da cascata do AA são as isoformas da prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS), denominada também cicloxigenase (COX, Figura 8.36). Atualmente são conhecidas três isoformas: COX-1, COX-2 (Figura 8.40) e COX-3, esta última ainda não completamente estudada, que estaria regulando a bioformação de alguns prostanoides centrais.

As duas principais isoformas COX-1 e COX-2 são alvos terapêuticos bem definidos, nos quais atuam os fármacos classificados como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) a exemplo dos inibidores de COX-1, ácido acetil salicílico (AAS, 8.101) e diclofenaco (8.102), e de COX-2, celecoxibe (8.66) e etoricoxibe (8.103) (Figura 8.41).

Outros alvos terapêuticos validados da cascata do AA são a 5-LOX, na qual atua o zileuton (8.104, Figura 8.42); os receptores de Cys-LTs, no qual atua o pranlucaste (8.105, Figura 8.42); a tromboxana-sintase (TXS), enzima responsável pela bioformação

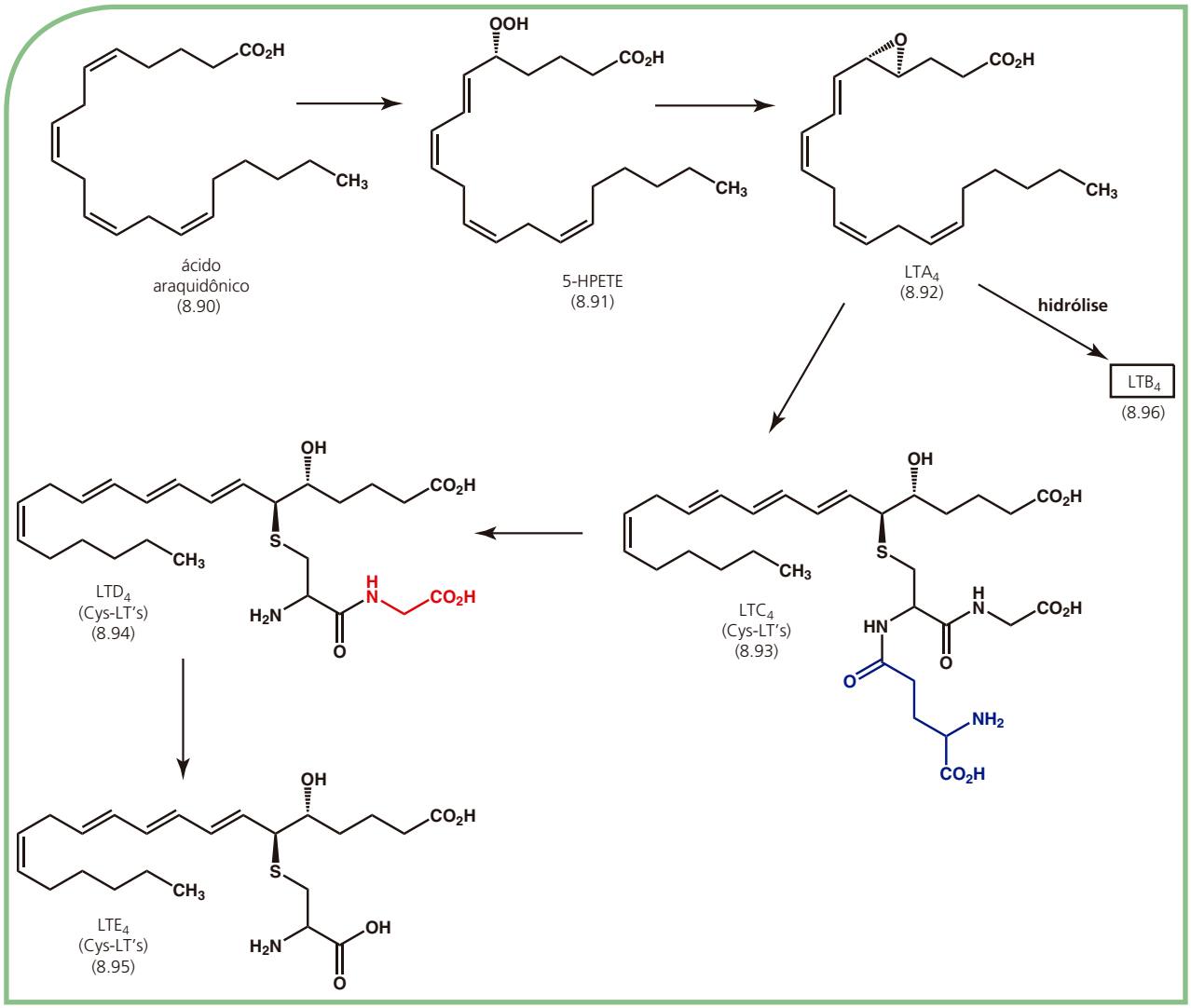


FIGURA 8.37 ▶ AÇÃO DA 5-LOX NA CASCATA DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO (AA) E FORMAÇÃO DOS LEUCOTRIENOS B4 (8.96) E CISTEÍNICOS (8.93-8.95).

de tromboxana A_2 (TXA_2), potente agregante plaquetário oriundo da cascata do AA, na qual atua o ozagrel (8.106, Figura 8.42).

A Figura 8.43 ilustra as estruturas das prostaglandinas primárias, PGE_2 (8.107) e $PGF_{2\alpha}$ (8.108), e a PGD_2 (8.109), identificada como precursora da PGJ_2 (8.110, Figura 8.44),[58] relacionada às prostaglandinas ciclopentenônicas (*Cy*-PGs, Figura 8.44), substratos naturais dos receptores nucleares órfãos, denominados receptor ativado por proliferador de peroxissomo (p. ex., PPARα, PPARγ, PPARδ).[59] Estes agem como fatores de transcrição ativados pelo ligante, regulando a expressão de amplo número de genes envolvidos no metabolismo lipídico e no balanço do controle energético celular, estando relacionados com distintas patologias como diabetes, aterosclerose, obesidade, hipertensão, dislipidemia, inflamação e câncer colorretal.[60]

Outros alvos terapêuticos ilustrados na Figura 8.36, úteis para o controle e tratamento da resposta inflamatória e não relacionados diretamente à cascata do AA, são as citocinas fator de necrose tumoral α (TNF-α)[61] e interleucinas (IL-1 e IL-10), além da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK-p38)[62,63] e da enzima fosfodiesterase 4 (PDE-4),[64,65] que controla a concentração intracelular de AMPc, importante segundo mensageiro celular.

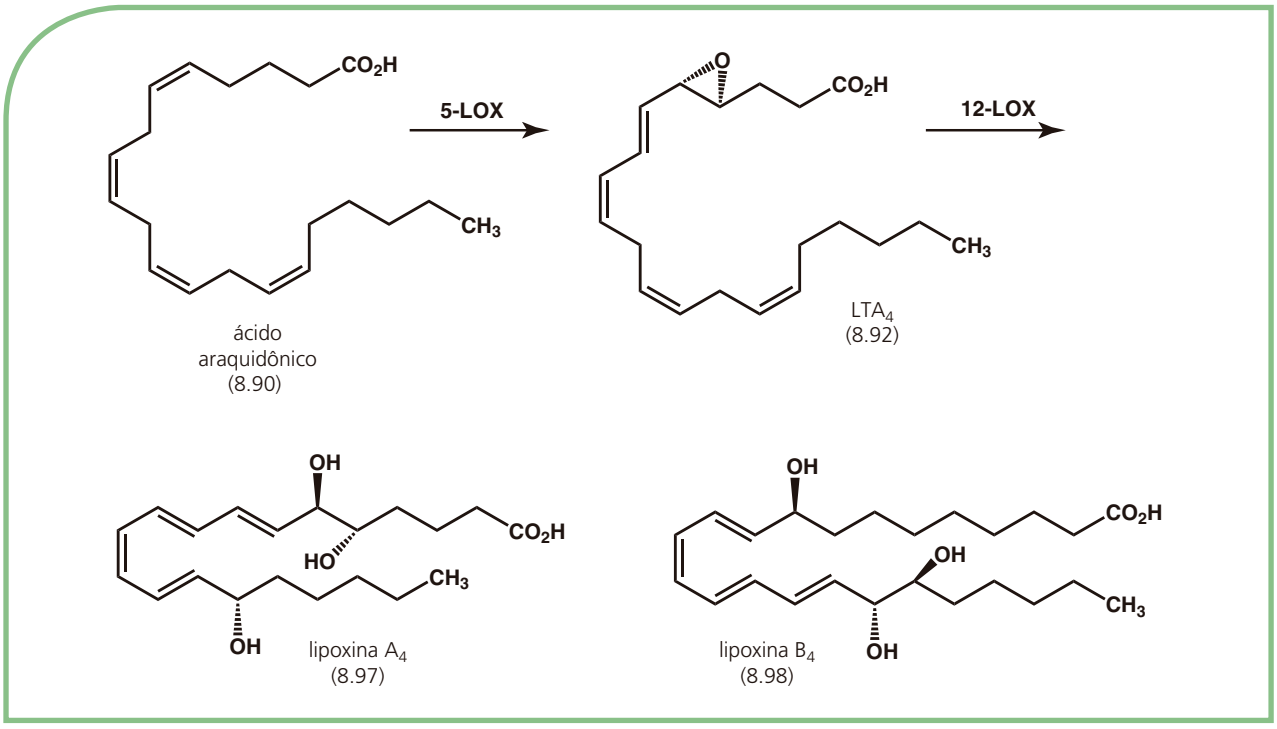


FIGURA **8.38** ▶ ESTRUTURA DAS LIPOXINAS, BIOFORMADAS POR AÇÃO DE LOX.

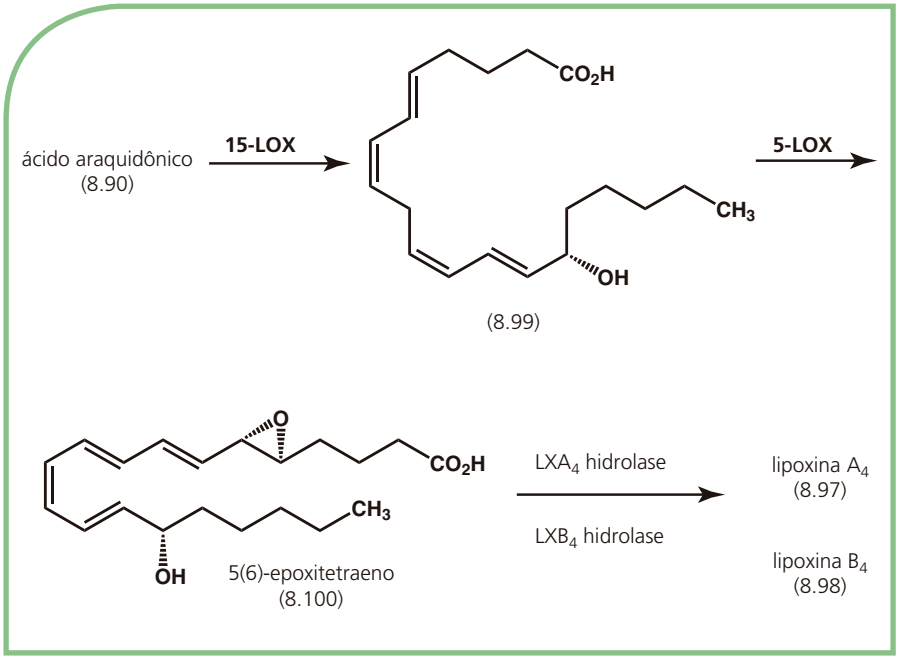


FIGURA **8.39** ▶ AÇÃO DA 15-LOX NA CASCATA DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO.

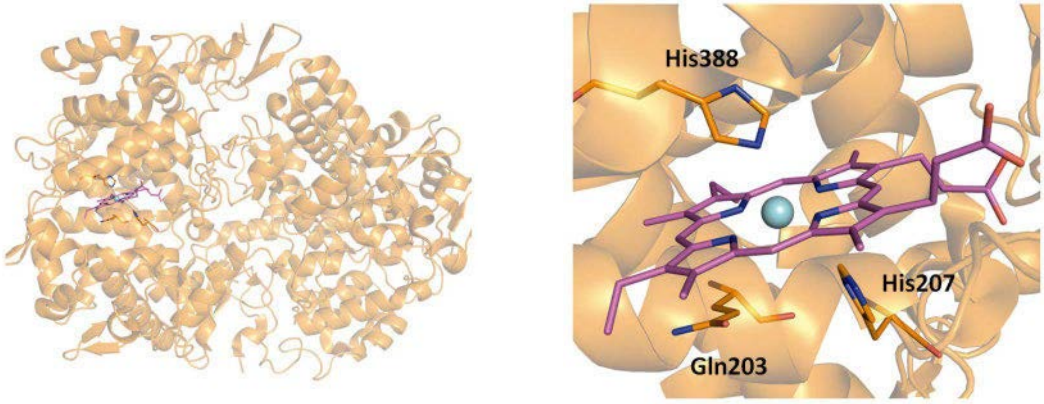
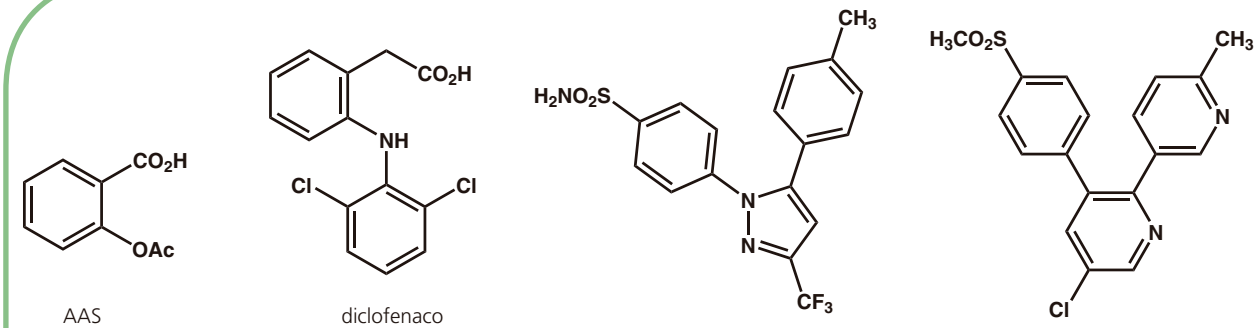
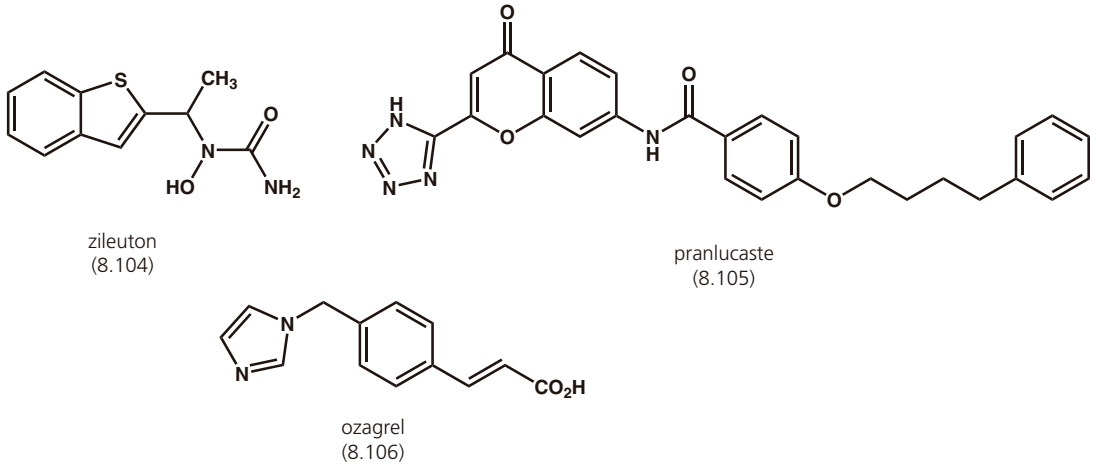


FIGURA **8.40** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO SÍTIO CATALÍTICO DAS ISOFORMAS ENZIMÁTICAS COX-1 E COX-2.



AAS (8.101) | diclofenaco (8.102) | celecoxibe (8.66) | etoricoxibe (8.103)

FIGURA **8.41** ▶ EXEMPLO DE FÁRMACOS INIBIDORES SELETIVOS DE COX-1: AAS (8.101), DICLOFENACO (8.102); E DA COX-2: CELECOXIBE (8.66) E ETORICOXIBE (8.103).



zileuton (8.104) | pranlucaste (8.105) | ozagrel (8.106)

FIGURA **8.42** ▶ EXEMPLO DE FÁRMACOS COM ATUAÇÃO NA CASCATA DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO.

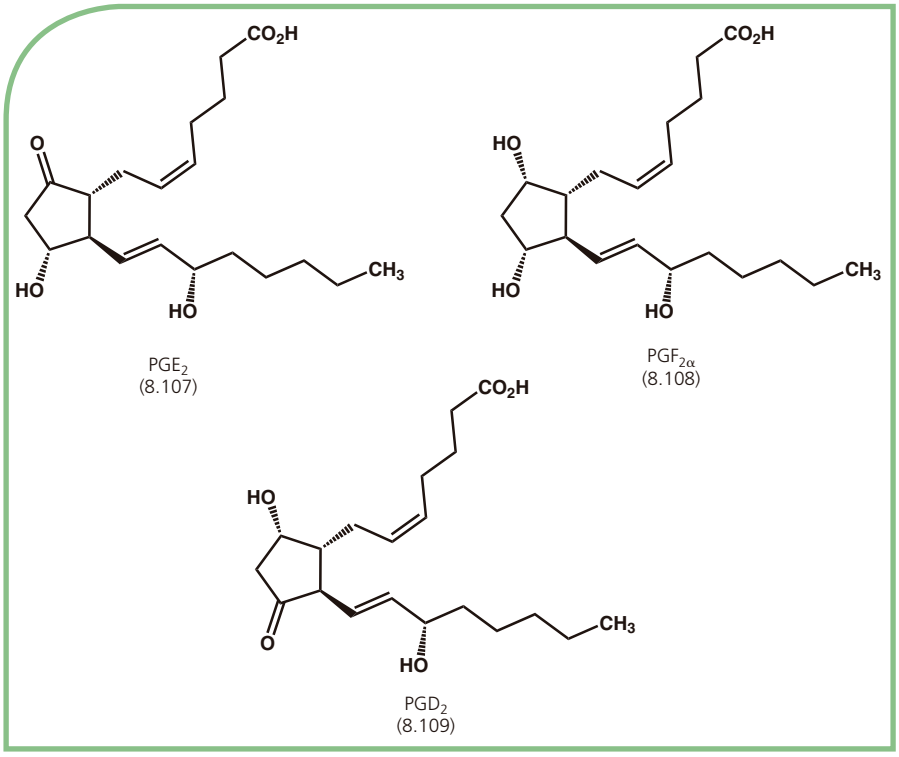


FIGURA 8.43 ▶ ESTRUTURA DAS PROSTAGLANDINAS PGE_2 (8.107), $PGF_{2\alpha}$ (8.108) E PGD_2 (8.109).

A Figura 8.45 ilustra alguns dos protótipos identificados em laboratórios de pesquisa de diferentes empresas farmacêuticas, que previnem a evolução do processo inflamatório ao atuar como inibidores da MAPK-p38, com potencial para o tratamento da artrite reumatoide, doença de Crohn e psoríase.

Os compostos SB-242235 (8.114), RWJ 67657 (8.115) e TAK-715 (8.116) possuem como fator estrutural comum, atribuindo-lhes grande similaridade, a presença do fragmento molecular do tipo terfenílico, no qual o anel central é representado por um heterociclo nitrogenado aromático de seis elétrons π, sendo um anel imidazólico nos dois primeiros 8.114 e 8.115 e um bioisóstero tiazólico no composto de patente japonesa 8.116. A similaridade molecular entre os três protótipos ainda pode ser mais bem identificada se reconhecermos que todos possuem anéis isostéricos *para*-fluorfenila e 4-piridinila, substituindo o anel central do sistema tipo terfenílico. Novos bioisósteros piridazínicos[66] foram descritos como potentes inibidores de MAPK-p38 (MAPK-p38i), conforme ilustra a Figura 8.46. O derivado piridina-piridazínico 8.117 apresentou uma constante de afinidade pela MAKP-p38 da ordem de 2,1 nM. Essa ótima afinidade foi potencializada no bioisóstero 8.118, com Ki = 1,6 nM, em que o anel piridínico de 8.117 foi substituído por uma unidade pirimidínica em 8.118, mantendo o mesmo padrão do tipo terfenílico e a quiralidade do centro estereogênico em ambos os compostos (Figura 8.46).

O quimiotipo terfenílico está presente, também, em derivados triarilimidazólicos ilustrados pelo composto 8.119 (Figura 8.47), dos laboratórios GSK, que apresentou IC_{50} de 72 nM para inibição do TNF-α e IC_{50} de 136 nM para MAPK-p38. O reconhecimento deste padrão molecular, terfenílico, na estrutura dos coxibes, fármacos inibidores seletivos de COX-2, motivou Sperandio da Silva[67] a evidenciar o modo de interação desta classe de agentes AINEs de segunda geração com a MAPK-p38, sugerindo um segundo alvo molecular para a ação dos coxibes (p. ex., celecoxibe, 8.66).

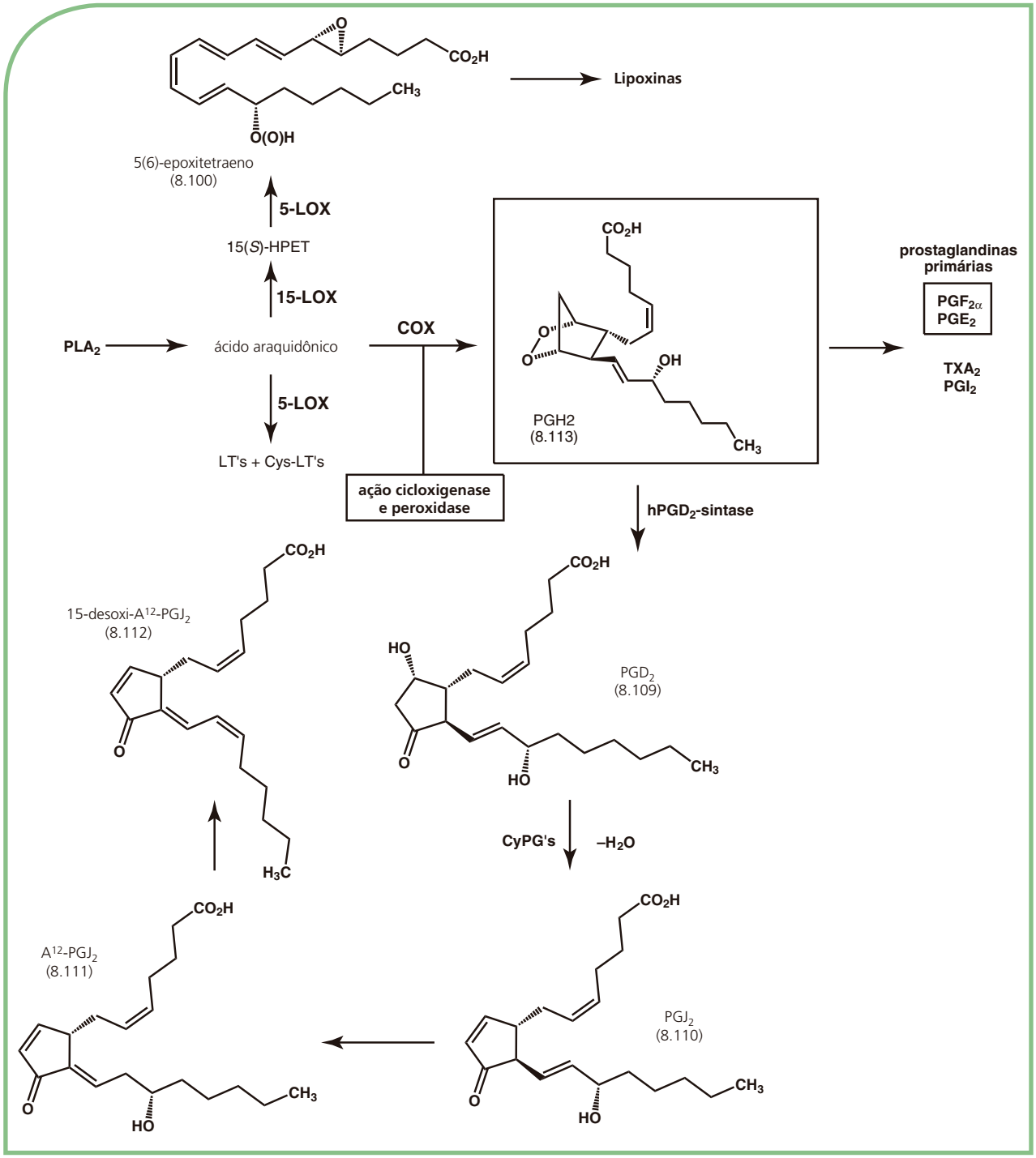
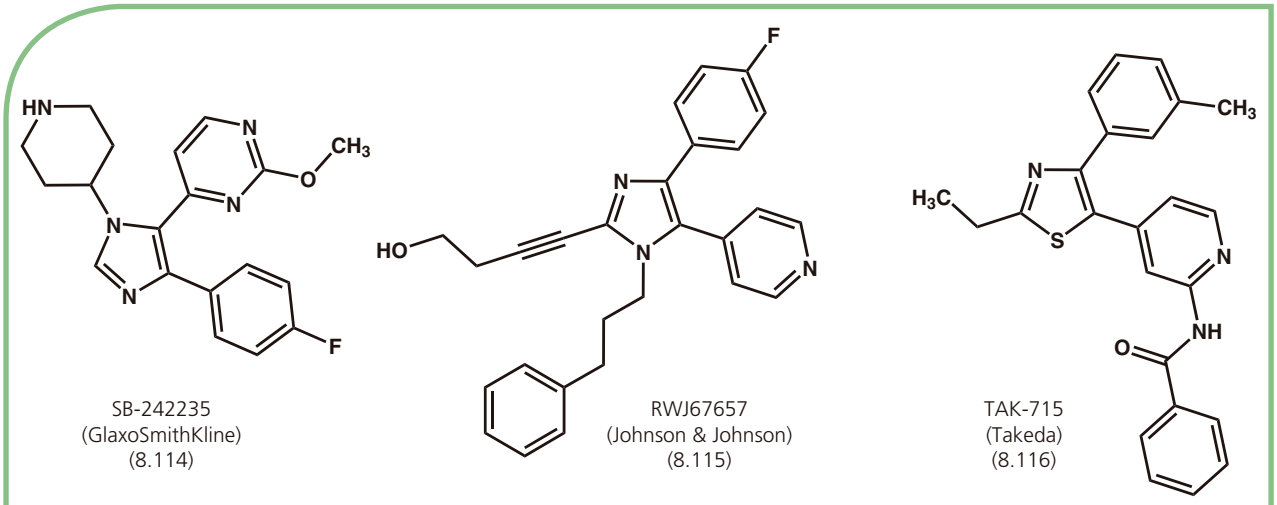


FIGURA **8.44** ▶ PROSTAGLANDINAS CICLOPENTENÔNICAS (*CY-PG's*).



SB-242235 (GlaxoSmithKline) (8.114)

RWJ67657 (Johnson & Johnson) (8.115)

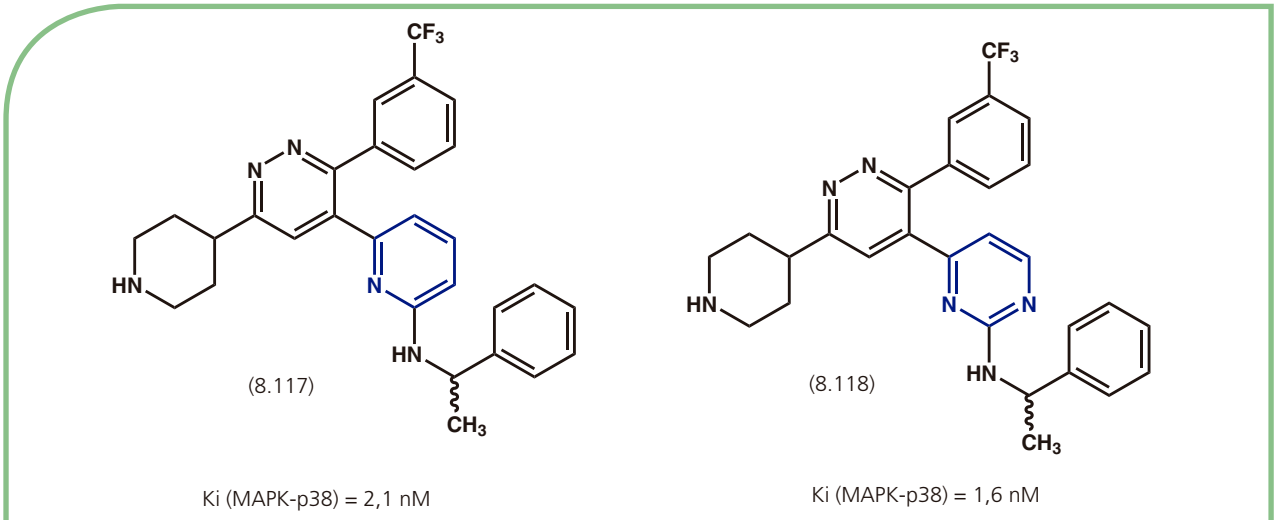
TAK-715 (Takeda) (8.116)

FIGURA **8.45** ▶ EXEMPLOS DE INIBIDORES DA MAPK-p38 (8.114-8.116) EM ENSAIOS CLÍNICOS.

O EMPREGO DO BIOISOSTERISMO NO DESENHO DE INIBIDORES SELETIVOS DE COX-2

A descoberta da isoforma 2 da PGHS (PGHS-2 ou COX-2) como uma enzima induzida pelo estímulo inflamatório identificou-a como atraente alvo terapêutico para o desenho de uma nova geração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores seletivos desta enzima. Esses agentes atuariam sem os efeitos gastroirritantes, mecanismo de ação dependente, típicos dos clássicos fármacos AINEs, inibidores de PGHS-1, como diclofenaco (8.102) e AAS (8.101), isoforma constitutiva responsável pela produção de PG's essenciais à regulação do mecanismo de citoproteção do trato gastrintestinal.

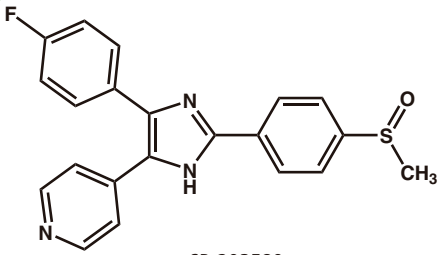
A estratégia de intervenção terapêutica para o tratamento de processos inflamatórios agudos e crônicos permitiu a introdução, em 1999, no mercado brasileiro, do celecoxibe (8.66, Celebra®),[68] primeiro representante da segunda geração de agentes AINEs, inspirado, certamente, na estrutura dos anti-inflamatórios pirazolônicos (8.120) e (8.121) (Figura 8.48). Pouco tempo depois, foi introduzido um segundo AINEs de se-



(8.117) Ki (MAPK-p38) = 2,1 nM

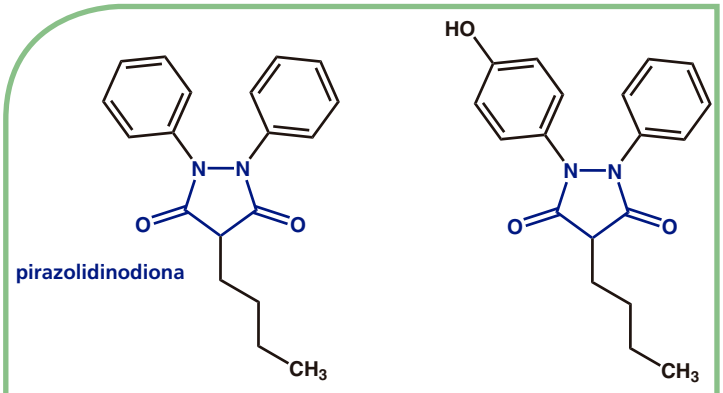
(8.118) Ki (MAPK-p38) = 1,6 nM

FIGURA **8.46** ▶ EXEMPLO DE PROTÓTIPOS PIRIDAZÍNICOS ISOSTÉRICOS INIBIDORES DA MAPK-p38.



SB-203580
(8.119)

FIGURA **8.47** ▶ ESTRUTURA DO INIBIDOR DE MAPK-p38, SB203580 (8.119).



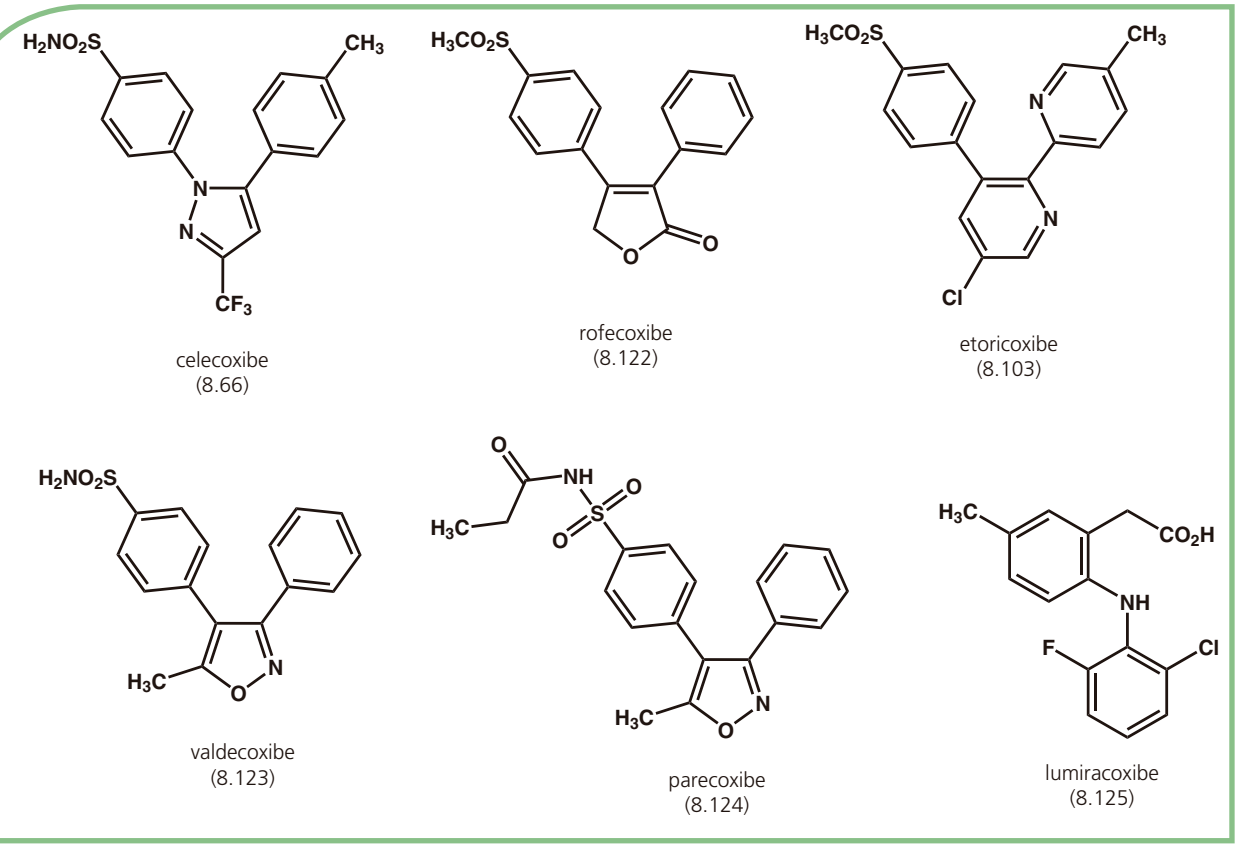
fenilbutazona
(8.120)

hidroxifenilbutazona
(8.121)

FIGURA **8.48** ▶ ANTI-INFLAMATÓRIOS PIRAZOLÔNICOS (8.120 E 8.121).

gunda geração, o rofecoxibe (8.122, Vioxx®),[69] da Merck, seguido da aprovação e chegada ao mercado do valdecoxibe (8.123, Bextra®),[70] de sua forma pró-fármaco parecoxibe (8.124), do etoricoxibe (8.103, Arcoxia®)[71] e, mais recentemente, do lumiracoxibe (8.125), lançado no Brasil em 2005 (Figura 8.49).[72]

Após alguns anos do lançamento do rofecoxibe (8.122), a Merck Sharp & Dohme teve a iniciativa de retirá-lo do mercado, visto os resultados encontrados em ensaios clínicos de



celecoxibe
(8.66)

rofecoxibe
(8.122)

etoricoxibe
(8.103)

valdecoxibe
(8.123)

parecoxibe
(8.124)

lumiracoxibe
(8.125)

FIGURA **8.49** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DE SEGUNDA GERAÇÃO BIOISOSTÉRICOS, INIBIDORES SELETIVOS DE COX-2.

fase IV, denominado APPROVe,[73] que antecipavam riscos de severos efeitos cardíacos em pacientes cardiopatas. A iniciativa foi seguida por outras empresas, restando no mercado o celecoxibe e o etoricoxibe, que são vendidos com retenção da prescrição no Brasil, em cumprimento da determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

A COX-2 foi identificada, posteriormante à sua descoberta, como isoforma induzida por estímulos inflamatórios, sendo constitutiva no coração e endotélio vascular, responsável pela formação de prostaciclina (PGI_2), icosanoide com efeitos vasodilatadores e antiagregantes plaquetários. Diversos relatos surgiram na literatura[74] sobre a racionalização dos eventuais efeitos adversos observados para os inibidores seletivos de COX-2.[75] Alguns especialistas consideraram que os efeitos adversos desta classe de AINEs relacionavam-se com o índice de seletividade do fármaco para este alvo terapêutico (COX-2) *versus* a COX-1. Inibidores de COX-2 com menor seletividade do que aquela observada para o rofecoxibe (8.122) e valdecoxibe (8.123), também retirado pela Pfizer, poderiam ser mais seguros para uso. Entretanto, o etoricoxibe (8.103) também foi retirado pela Merck depois de alerta do FDA, mediante exigência de melhor comprovação de segurança em seu uso.

A similaridade estrutural existente entre os inibidores de COX-2, celecoxibe (8.66) e etoricoxibe (8.103) é facilmente detectada à luz do bioisosterismo. Comparando-se as estruturas ilustradas na Figura 8.50, é fácil identificar que o sistema do tipo terfenílico formado pelo anel central heterocíclico, pirazólico (a) substituído em 8.66 e piridínico (a) em 8.103 são isósteros clássicos de anel aromático, relação isostérica que se repete nos dois anéis metilados, fenila (b) e piridina (b'). Outra relação bioisostérica clássica existe entre os substituintes monovalentes (b; Figura 8.50) **–NH_2** e **–CH_3** do grupamento *para*-fenilsulfona, considerado farmacofórico nesta classe de agentes anti-inflamatórios, exemplificando como o bioisosterismo pode ser empregado com sucesso no planejamento de novos fármacos *me-too*. De forma análoga o valdecoxibe (8.123) é um bioisóstero clássico do celecoxibe (8.66) por aplicação de isosterismo de anéis e de grupos monovalentes (Figura 8.49).

A DESCOBERTA DOS RETROISÓSTEROS LASSBio-349 E LASSBio-345

O nimesulido (8.126, Figura 8.51) é empregado como agente AI desde 1985, ou seja, antes da descoberta da PGHS-2. Por não apresentar a função ácido carboxílico, típica dos derivados AINEs clássicos, seus efeitos AI foram inicialmente atribuídos às propriedades antioxidantes, o que explica a presença em sua estrutura da unidade *para*-nitrofenila, necessária às propriedades redox da substância.

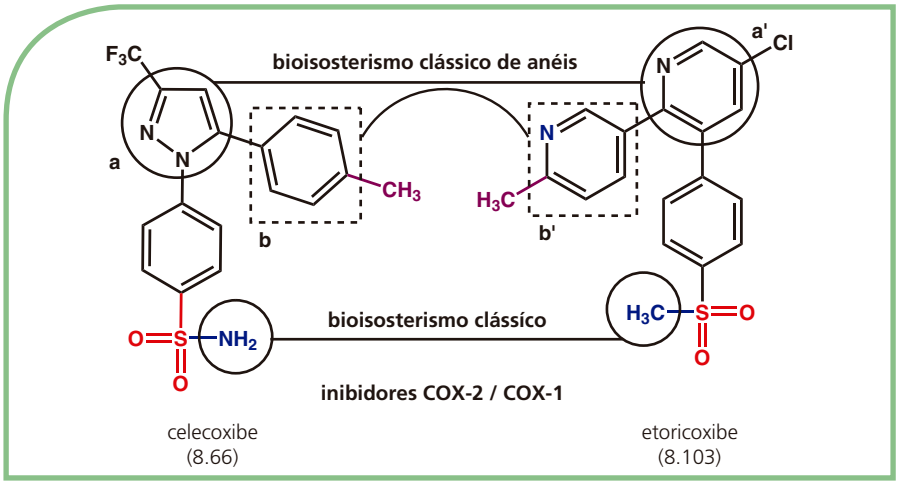
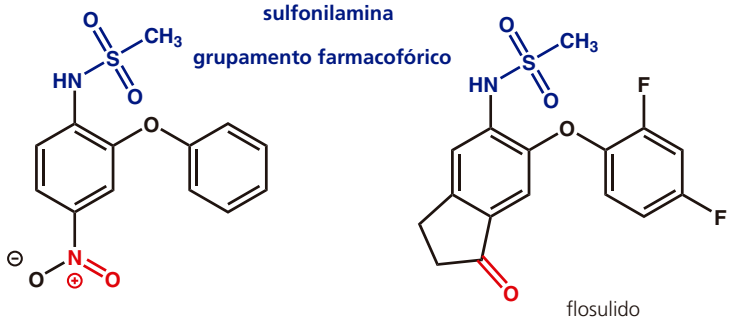


FIGURA **8.50** ▶ RELAÇÕES BIOISOSTÉRICAS EXISTENTES ENTRE OS INIBIDORES SELETIVOS DE COX-2, CELECOXIBE (8.66) E ETORICOXIBE (8.103).



nimesulido (1985)
(8.126)
IC_{50} *o* PGHS-1 > 100 μM
IC_{50} *o* PGHS-2 = 0.07 μM
S> 1.400

flosulido
CGP 28238
(8.127)
IC_{50} *h* PGHS-1 > 72,3 μM
IC_{50} *h* PGHS-2 = 0,015 μM
S ~5000

FIGURA **8.51** ▶ SIMILARIDADE ESTRUTURAL ENTRE O NIMESULIDO (8.126) E FLOSULIDO (8.127).

Este fármaco (8.126, Figura 8.51) possui em sua estrutura a unidade sulfonilamina que caracteriza a classe dos sulidos, identificados como inibidores seletivos de PGHS-2, onde se encontra o flosulido (8.127, Figura 8.51).[76] Este derivado indanônico, desenvolvido no Japão, possui o mesmo grupamento farmacofórico do nimesulido (8.126), diferenciando-se deste pela presença da carbonila da unidade indanônica, introduzida em substituição à função nitro, mas mantendo a relação *para*- com o grupamento farmacofórico, sulfonilamina. Este composto (8.127) apresentou um índice de seletividade (IS) de 5.000, em relação à PGHS-2, superando o fármaco protótipo.

Considerando a natureza farmacofórica da subunidade sulfonilamina e o maior índice de seletividade do flosulido (8.127) *vis-à-vis* a PGHS-2, em relação ao nimesulido (8.126), e reconhecendo que a carbonila do sistema indanônico do flosulido (8.127, Figura 8.51) corresponde à ligação dupla **(N=O)** contida no grupamento *para*-nitrofenila do nimesulido (8.126, Figura 8.51), Lages e colaboradores[77,78] investigaram uma nova relação bioisostérica possível entre o sistema 1,3-benzodioxola presente no safrol (8.130, Figura 8.53), produto natural abundante no óleo de Sassafrás, empregado como matéria-prima na síntese de diversos agentes AINEs,[79] por seu caráter bióforo natural, possuindo sítios de interação com biorreceptores hidrofóbicos, contíguos a sítios aceptores-H.

Admitindo que, a exemplo da carbonila do sistema indanônico do flosulido (8.127), um dos átomos de oxigênio do sistema 1,3-benzodioxola, mantido em *para*- ao grupamento farmacofórico sulfonilamina, possa interagir com o sítio enzimático da PGHS-2, como aceptor de ligações-H, os autores desenharam o novo candidato a inibidor de PGHS-2 (8.128, Figura 8.52).

Ao se aplicar o retroisosterismo funcional ao nível do grupamento farmacofórico sulfonilamina **–SO_2NH**-R, o retroisóstero sulfonamídico **–NHSO_2–**R (8.129, Figura 8.53) (obtido pela inversão dos fragmentos **SO_2** e **NH)** pôde ser desenhado, representando uma variação farmacofórica para a atividade inibidora de PGHS-2 (Figura 8.53).

A natureza difeniléter do flosulido (8.127), eleito como protótipo, nos novos compostos 1,3-benzodioxólicos desenhados (8.128, LASSBio-349) e (8.129, LASSBio-345), foi substituída por uma unidade difenilmetano, explorando, desta vez, a clássica relação bioisostérica entre **–O–** e **–CH_2–** (Figura 8.52).

De maneira a investigar a similaridade molecular entre os derivados propostos e os sulidos-protótipos, estudos de modelagem empregando métodos semiempíricos foram realizados, visando à definição de um modelo topográfico 3-D para o sítio-ativo da PGHS-2.

Este modelo foi construído a partir dos dados estruturais disponíveis para a única isoforma conhecida à época, PGHS-1, e considerando o seu grau de homologia com a

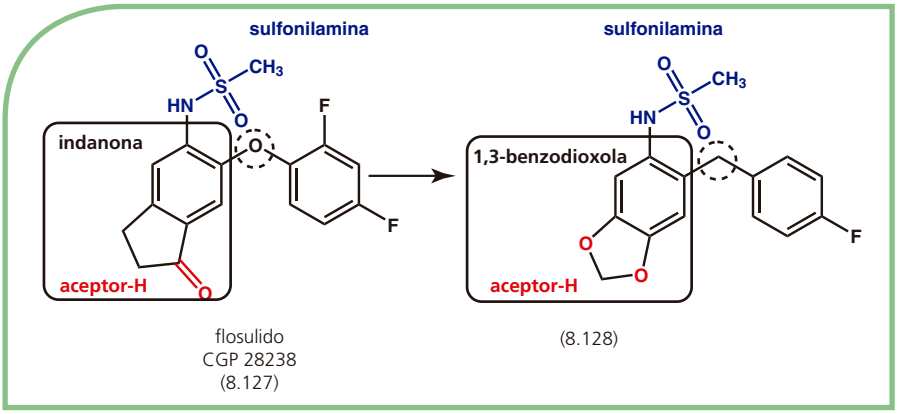


FIGURA **8.52** ▶ GÊNESE DE NOVO CANDIDATO **8.128** A INIBIDOR DE PGHS-2.

isoforma PGHS-2, de estrutura até então desconhecida. Desses estudos resultou o modelo indicado na Figura 8.54, no qual os sítios S_1 e S_2 representam sítios de interações por ligações de hidrogênio do inibidor com a PGHS-2. O sítio S_3, do modelo previamente desenvolvido em nosso laboratório, correspondente a interações hidrofóbicas, e o sítio S_4 corresponde à cavidade estérica do sítio ativo da PGHS-2.

Análise esquemática dos novos derivados propostos (8.128) e (8.129) no modelo ilustrado na Figura 8.54 indicou um ótimo nível de sobreposição, validando seu desenho estrutural. Os compostos (8.128) e (8.129) foram então sintetizados em elevado rendimento global, a partir do safrol (8.130, Figura 8.53), empregando rota convergente com intermediário comum.

Os resultados da avaliação farmacológica destes novos compostos confirmaram o perfil anti-inflamatório antecipado, tendo os derivados sulfonamídicos (8.129a) e (8.129b) apresentado significativa resposta no bioensaio de inibição da pleurisia induzida por carragenina em camundongos, superior àquelas apresentadas pelos compostos retroisósteros sulfonilaminícos (8.128a) e (8.128b).[79]

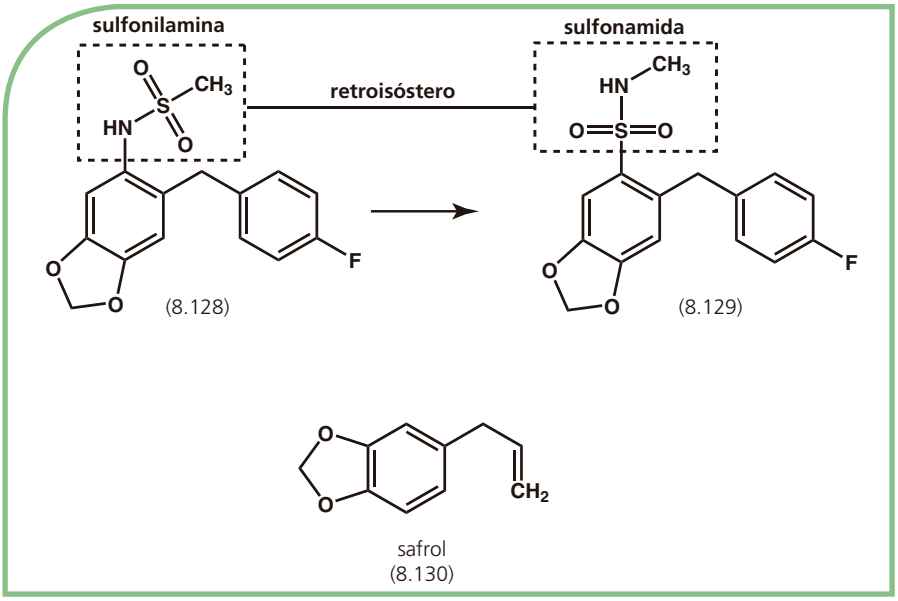


FIGURA **8.53** ▶ RETROISÓSTERO **8.129** DO DERIVADO 1,3-BENZODIOXÓLICO **8.128** PREPARADO A PARTIR DO SAFROL (8.130).

Entre os novos derivados obtidos, aquele apresentando um substituinte metila na unidade sulfonamida (8.129a) foi o que se mostrou mais ativo (46,0 % de inibição), enquanto seu análogo fenilado (8.129b) apresentou menor potência (38 %), embora ambos tenham sido mais ativos que o próprio nimesulido (8.126), empregado como padrão, que apresentou 29,9% de inibição. Tais resultados indicam um índice de atividade em torno de 1,3 superior para os novos compostos (8.128) e (8.129) em relação ao único fármaco disponível no mercado à época, o nimesulido (8.126).

Com o objetivo de confirmar a seletividade sobre a PGHS-2 destes novos anti-inflamatórios, seu potencial ulcerogênico foi investigado. Os resultados obtidos com 8.128 e 8.129, em concentrações seis vezes superiores àquelas que manifestaram a atividade AI, indicaram que estes novos AINEs não provocaram lesões na mucosa gástrica dos animais estudados, contrariamente ao observado com o próprio nimesulido (8.126), nas mesmas concentrações relativas. A indometacina, fármaco AINE inibidor de PGHS-1, empregada nestes bioensaios como padrão, apresentou, como esperado, significativo perfil ulcerogênico.

Esses resultados referendam a atividade desejada de 8.128 e 8.129, sendo possivelmente ao nível da PGHS-2, confirmando a nova relação bioisostérica entre o sistema indanônico do protótipo original, flosulido (8.127) e a subunidade 1,3-benzodioxola oriunda do safrol (8.130), além de validar a estratégia de planejamento estrutural adotada, fundamentada no bioisosterismo.

Ademais, os novos candidatos a anti-inflamatórios de segunda geração (8.128 e 8.129) não apresentaram propriedades antiagregantes plaquetárias significativas, em diversas concentrações, no ensaio da inibição da agregação plaquetária induzida por AA, em

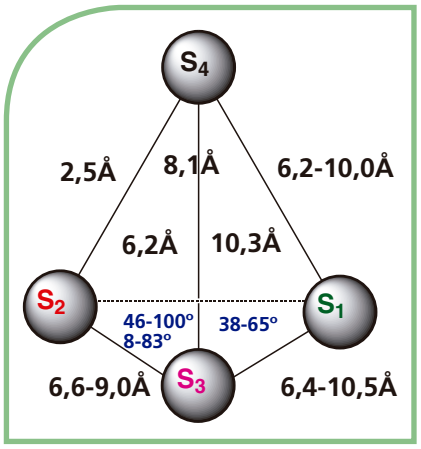
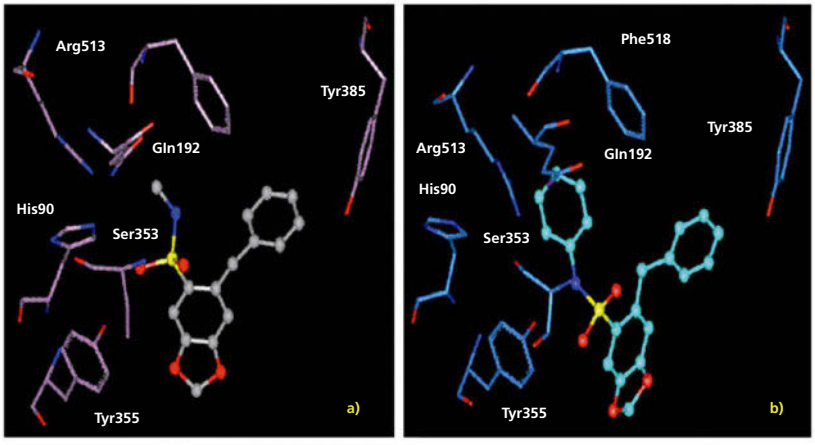


FIGURA **8.54** ▶ MODELO TRIDIMENSIONAL DE SÍTIO FARMACOFÓRICO PARA INIBIDORES SELETIVOS DE PHGS-2.



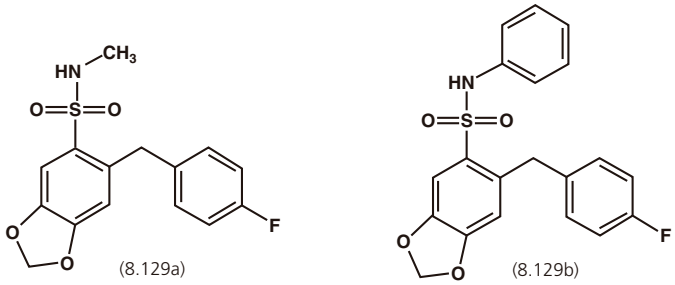


FIGURA **8.55** ▶ ESTRUTURAS 2D DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS **8.129a** E **8.129b**. MODELO DE DINÂMICA MOLECULAR DO SÍTIO ATIVO DA PGHS-2: A) NA PRESENÇA DO DERIVADO SULFONAMÍDICO METILADO **8.129A**, INDICANDO AS PRINCIPAIS INTERAÇÕES DO GRUPAMENTO FARMACOFÓRICO SULFONAMIDA COM A TRÍADE GLN192, HIS90 E SER353; B) NA PRESENÇA DO DERIVADO SULFONAMÍDICO FENILADO **8.129b**, INDICANDO A PERDA DAS PRINCIPAIS INTERAÇÕES DO GRUPAMENTO FARMACOFÓRICO SULFONAMIDA COM A SER353, EM VIRTUDE DA COMPRESSÃO ESTÉRICA CAUSADA PELA FENILA COM GLN192.

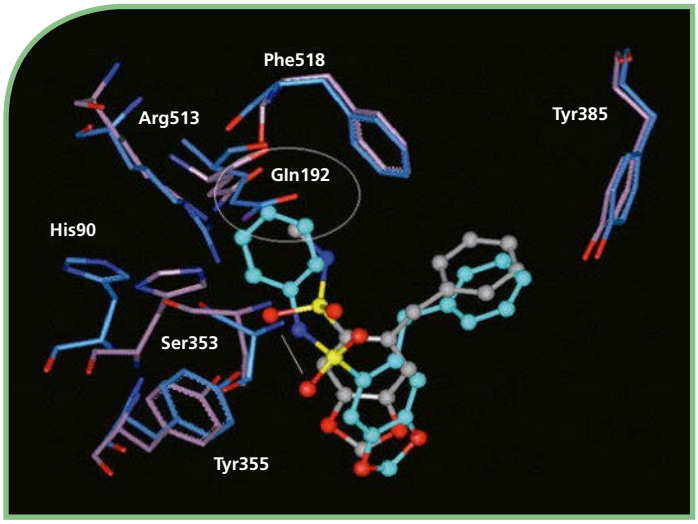


FIGURA **8.56** ▶ MODELO DO SÍTIO ATIVO DA PGHS-2, INDICANDO A SOBREPOSIÇÃO DOS DERIVADOS SULFONAMÍDICO FENILADO (8.129B) E METILADO (8.129A) E AS INTERAÇÕES ESTÉRICAS DESFAROVÁVEIS QUE O DERIVADO FENILADO APRESENTA COM O RESÍDUO GLN-192, AFASTANDO O GRUPAMENTO FARMACOFÓRICO DO SÍTIO DE INTERAÇÃO REPRESENTADO PELA SER-353.

plasma rico em plaquetas de coelho, onde predomina a isoforma PGHS-1 e onde a indometacina apresentou potentes propriedades inibitórias, corroborando a ação dos novos compostos ao nível da PGHS-2.

Visando racionalizar a diferença de atividade observada entre os derivados (8.129a) e (8.129b), pela presença de diferentes substituintes na unidade farmacofórica sulfonamida, estudou-se a construção de modelo preditivo do sítio-ativo de PGHS-2, a partir dos dados de cristalografia de raios X da PGHS-2, então disponibilizados no *Protein Data Bank* em 1998.

Estudos de dinâmica molecular com estes compostos, utilizando o modelo 3D, evidenciaram a afinidade relativa destas substâncias, demonstrando que a presença da fenila na unidade farmacofórica do derivado fenilado (8.129b) provoca interações estéricas desfavoráveis no sítio-ativo da PGHS-2, afastando o grupamento farmacofórico dos principais sítios de interação (Figura 8.55), o que não ocorre com o derivado metilado (8.129a, Figura 8.55).

A sobreposição dos dois derivados ativos (8.129a) e (8.129b) (Figura 8.56) no sítio-ativo da PGHS-2, empregando o mesmo modelo 3D, ilustra as principais diferenças nas interações de ambos os compostos e indica o "*fit*" adequado que o derivado sulfonamidíco metilado (8.129a) apresenta com o sítio ativo da PGHS-2, evidenciando uma base racional para sua maior atividade.

Os novos compostos 8.129a e 8.129b representam a descoberta de nova classe de AINEs de segunda geração, inibidores de PGHS-2, sintetizados a partir do safrol (8.130), um produto natural brasileiro abundante, identificando uma nova relação bioisostérica entre o sistema 1,3-benzodioxola e o anel indanônico (Figura 8.52).

Os estudos de dinâmica molecular indicaram a presença do resíduo Tyr-385 no sítio ativo da PGHS-2, distante cerca de 4,3 Å do término fenílico dos novos derivados ativos 8.129a e 8.129b. Esta observação sugeriu o desenho de novas séries isostéricas, entre si, 8.131 e 8.132 (Figura 8.57), homologando a subunidade espaçadora difenilmetano presente nos compostos originais LASSBio-349 (8.128) e LASSBio-345 (8.129) (Figuras 8.53, 8.57 e 8.58).

A modificação molecular, buscando a otimização dos protótipos originais 8.128 (LASSBio-349) e 8.129 (LASSBio-345), por aplicação da estratégia de homologação, objetivou aproximar a unidade fenílica dos novos derivados 8.131 e 8.132 ao resíduo de Tyr-385 do sítio ativo da PGHS-2, permitindo que novas interações do tipo π-*stacking* entre os dois

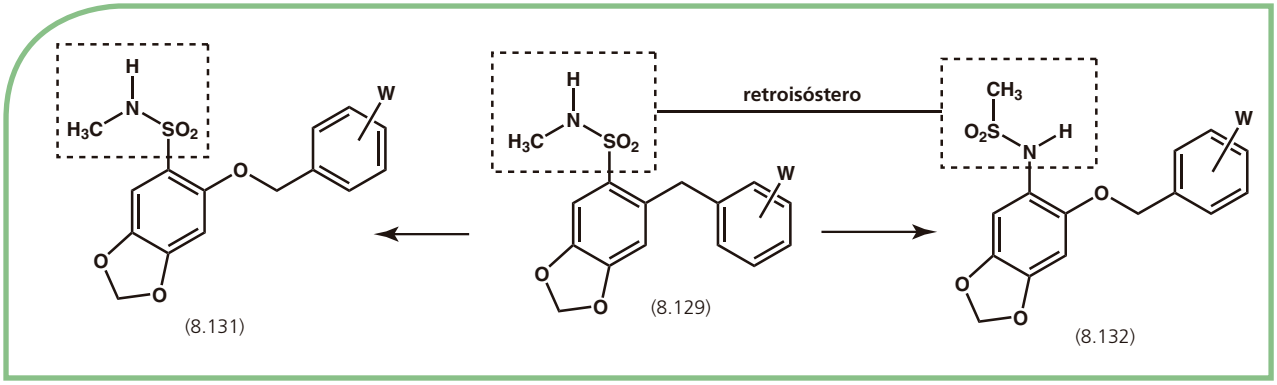


FIGURA **8.57** ▶ GÊNESE DOS OXA-HOMÓLOGOS (8.131 E 8.132) A PARTIR DO PROTÓTIPO **8.129**.

sistemas aromáticos fossem favorecidas, potencializando as interações enzima-inibidor e, consequentemente, otimizando os protótipos iniciais.

A homologação planejada, introduzindo um novo átomo de oxigênio, permitiria a formação de ligações-H intramoleculares entre os substituintes *orto*-orientados, de maneira a configurar certo grau de restrição conformacional nos derivados propostos, permitindo que conformações similares aos protótipos originais fossem favorecidas (Figura 8.58), apesar dos dois novos ângulos de torção que a nova série possui, assegurando a aproximação do término fenílico ao resíduo Tyr-385 desejado. Ademais, esta racionalização indicava a regio-localização do novo átomo de oxigênio sobre o anel 1,3-benzodioxola, oriundo do produto natural de partida, e não sobre o término fenílico, de modo a favorecer a formação de ligações-H intramoleculares (Figuras 8.58 e 8.59).

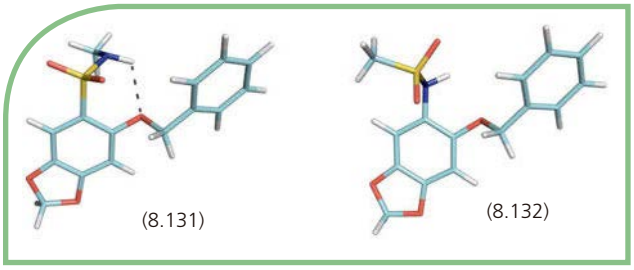


FIGURA **8.58** ▶ VISÃO ESTÉRICA DOS NOVOS HOMÓLOGOS DO PROTÓTIPO **8.129**, INDICANDO À ESQUERDA O DERIVADO SULFONAMÍDICO (8.131) E À DIREITA O RETROISÓSTERO SULIDO (8.132) (PYMOL 1.4).

Do mesmo modo, a oxa-homologação, se feita sobre o anel fenílico (Figura 8.60), permitiria a formação de metabólitos da posição benzílica α-heteroátomo, hidroxilados, que, a exemplo do safrol, poderiam sofrer eliminação assistida pelo sistema 1,3-dioxólico, conduzindo à formação de espécies eletrofílicas reativas (p. ex., 8.136), transientes, de elevado potencial toxicofórico (Figura 8.61).

Os estudos de dinâmica molecular evidenciaram, ainda, a natureza do substituinte **W** a ser incluído no anel fenilíco terminal de 8.131 e 8.132, pois em função de sua natureza e regio-localização, poderia-se induzir à formação de novas interações adicionais por ligação-H entre os *meta*-substituintes e o grupamento hidroxila fenólica da Tyr-385 (Figura 8.62).

Os resultados da avaliação farmacológica com os novos derivados (8.131) e (8.132) evidenciaram um tímido perfil anti-inflamatório no ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina, que não se confirmou, *hèlas*, no ensaio da pleurisia em ratos. Igualmente, no ensaio de estresse gástrico induzido em ratos, os novos derivados (8.131) e (8.132) não provocaram efeitos gastroirritantes, mesmo em doses superiores àquelas utilizadas nos ensaios anti-inflamatórios.

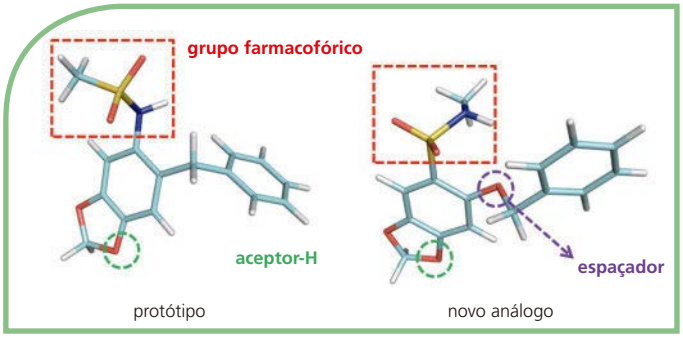


FIGURA **8.59** ▶ ESTRATÉGIA DE OTIMIZAÇÃO DO PROTÓTIPO ORIGINAL (À ESQUERDA) E O NOVO COMPOSTO COM O GRUPAMENTO OXA-ESPAÇADOR (*SPACER*) (À DIREITA), INDICANDO O SÍTIO ACEPTOR-H (EM VERDE) E OS GRUPAMENTOS FARMACOFÓRICOS (EM VERMELHO) (PYMOL 1.4).

A Figura 8.63 ilustra alguns dos isósteros do sistema benzodioxola, presente nos protótipos previamente descritos (p. ex., 8.128-8.129 e 8.131-8.132), antecipando-se a possibilidade de que novos análogos possam ser obtidos, de maneira a se investigar as propriedades anti-inflamatórias destes novos sulidos, obtidos originalmente com o quimiotipo do safrol (8.130).

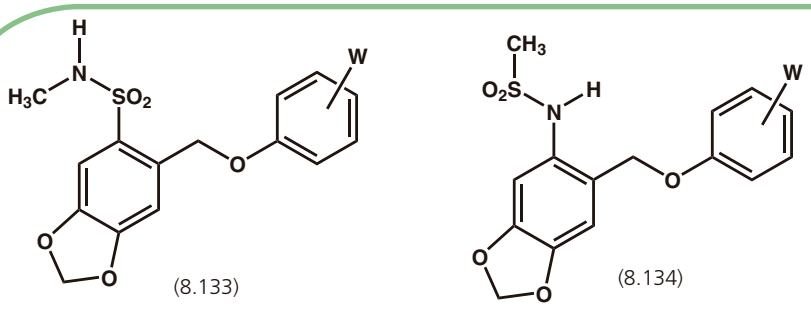


FIGURA **8.60** ▶ OXA-HOMÓLOGO **8.133** E SEU RETROISÓSTERO **8.134**.

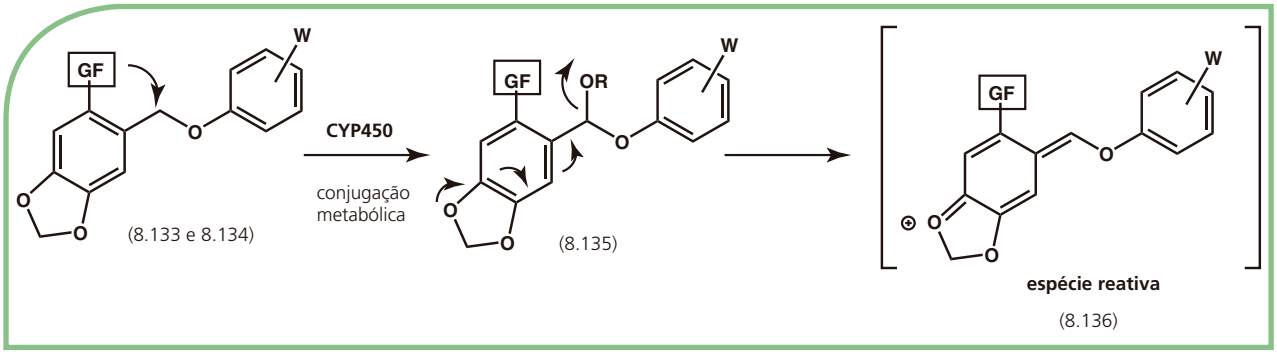


FIGURA **8.61** ▶ BIOFORMAÇÃO DE METÁBOLITO REATIVO A PARTIR DOS DERIVADOS (8.133) E (8.134).

A versatilidade química do sistema benzodioxola pode ser constatada pela diversidade de padrões estruturais obtidos a partir do safrol (8.130), conforme ilustra a Figura 8.64.[79,80]

Estes resultados motivaram Khanapure e colaboradores,[81] que descreveram a atividade anti-inflamatória seletiva para COX-2 dos bioisósteros de 8.129, obtidos a partir do safrol, descritos por Lages e colaboradores,[77] aplicando a homologia benzênica e introduzindo um anel fenila *para*-dissubstituído entre o grupamento farmacofórico para COX-2 e o anel benzodioxola para obtenção de 8.146 (Figura 8.65).

O PROCESSO DE ANELAÇÃO: ISOSTERISMO NÃO CLÁSSICO

A descoberta da importante classe terapêutica das benzamidas (p. ex., 8.147 Figura 8.67)[82,83] se deu pela aplicação da estratégia de *simplificação molecular* da cocaí-

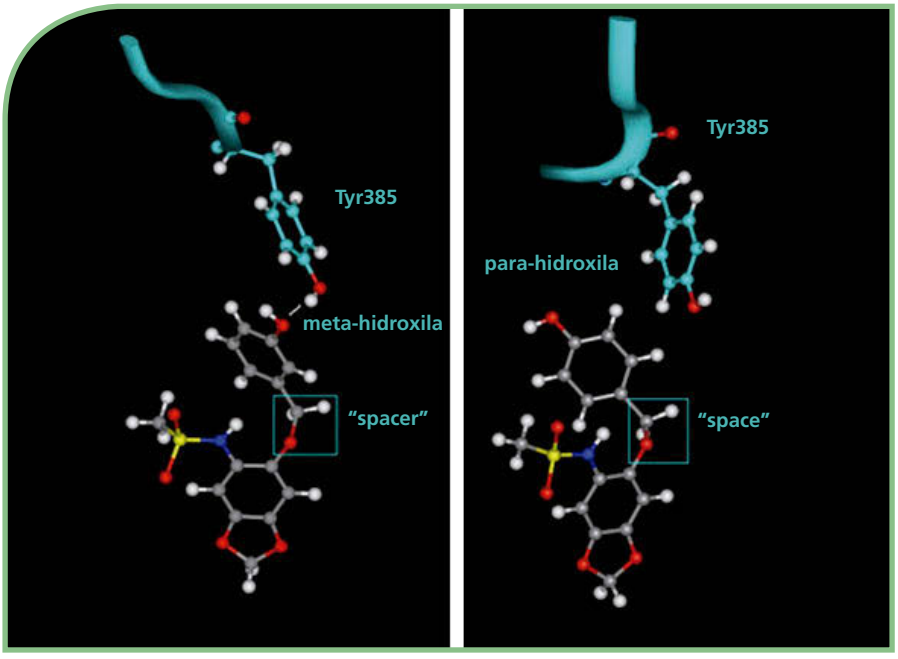


FIGURA **8.62** ▶ VISÃO DO WEBVIEWER 2.0 DOS DERIVADOS OTIMIZADOS, INDICANDO NO QUADRADO AZUL O ESPAÇADOR (*SPACER*) E A PROXIMIDADE DA TYR-385, O QUE ILUSTRA A DIFRENÇA DE CONFORMAÇÃO DO ANEL BENZÍLICO, EM FUNÇÃO DO REGIOSSUBSTITUINTE HIDROXILA, *meta* NO DERIVADO 8.137 (À ESQUERDA) E *para* NO COMPOSTO 8.138 (À DIREITA).

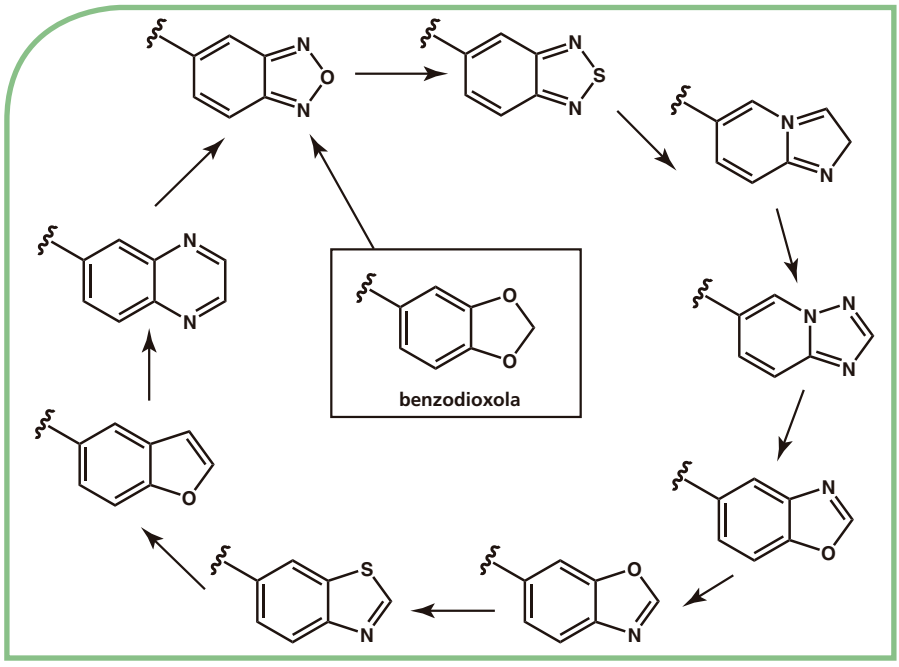


FIGURA **8.63** ▶ ISÓSTEROS DE ANÉIS DO QUIMIOTIPO BENZODIOXOLA.

na (8.148 Figura 8.66), análoga àquela exemplificada para a descoberta dos analgésicos da classe das 4-fenilpiperidinas (p. ex., 8.149), a partir da morfina (8.150) (Figura 8.66).

Modificações estruturais foram efetuadas na procainamida (8.147, Figura 8.67), representante das benzamidas anestésicas, de forma a induzir modificações conformacionais na cadeia lateral dietilaminoetila e permitir investigar sua contribuição farmacofórica.

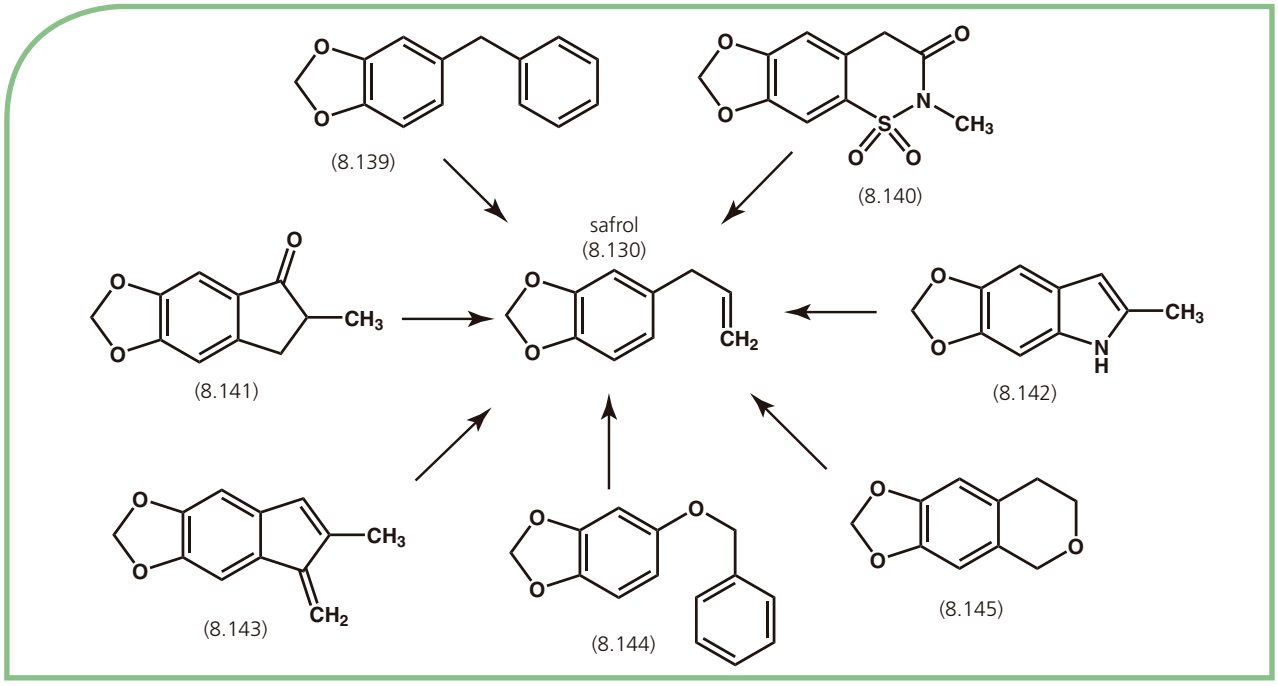


FIGURA **8.64** ▶ DIVERSIDADE DE QUIMIOTIPOS OBTIDOS A PARTIR DO SAFROL (8.130).

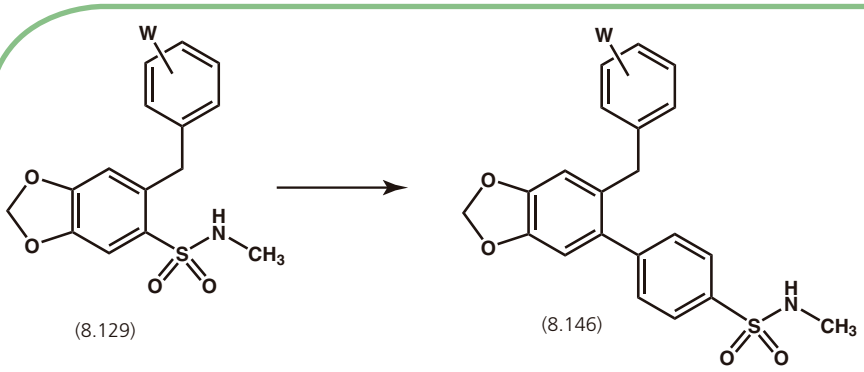


FIGURA **8.65** ▶ DERIVADO INTERFENILÊNICO (8.146) DO PROTÓTIPO (8.129).

A introdução de um grupamento *orto*-metoxila no anel benzênico das benzamidas induz à formação de ligações-H envolvendo o *orto*-substituinte introduzido e o **NH** da amida da cadeia lateral. Essa estratégia, explorando o efeito-*orto* discutido anteriormente, conduziu à tiaprida (8.151, Figura 8.67), novo fármaco desta classe com propriedades antieméticas. Este novo protótipo foi estruturalmente modificado pelo aumento das restrições conformacionais na cadeia lateral aminada, através de "anelação", levando ao primeiro derivado antiemético com a cadeia *N*-etilpirrolidinilmetila, a sultoprida (8.152, Figura 8.67). Os resultados farmacológicos obtidos com este fármaco demonstraram as vantagens dos compostos cíclicos, representando uma otimização conformacional do protótipo inicial pela aplicação do efeito-*orto*, reduzindo o efeito-entrópico adverso que a cadeia etilamínica original possui. Modificações moleculares subsequentes puderam ser realizadas sobre a sultoprida (8.152), desta vez, ao nível dos substituintes do anel benzênico, de forma a otimizar seu padrão hidrofóbico e, consequentemente, seu perfil farmacológico. Essas novas alterações estruturais permitiram a descoberta da sulpirida (8.153),[84,85] precursora do derivado antiemético mais ativo da classe, a remoxiprida (8.154, Figura 8.67),[84,85] que atua seletivamente ao nível dos receptores D_2. Este fármaco (8.154) possui em sua estrutura dois substituintes *orto*-metoxila no anel benzamídico, provocando um duplo efeito-*orto,* cumulativo, conforme ilustrado anteriormente para outros fármacos de ação sobre o SNC (Figura 8.67).

A importância da ligação-H, restringindo a flexibilidade conformacional da cadeia lateral do remoxiprida (8.154), foi posteriormente evidenciada pela segunda "anelação", desta feita pela introdução do anel isoindolinona (p. ex., 8.155, Figura 8.67) na posição da ligação-H resultante do efeito-*orto*. O novo análogo cíclico apresentou a mesma potência da remoxiprida (8.154) nos receptores D_2, indicando a importância conformacional na atividade observada nesta classe de agentes antieméticos de ação central.

A mianserina (8.156, Figura 8.68)[86,87] é um antidepressivo tetracíclico de padrão estrutural típico, pertencendo à classe dibenzo[*c,f*]pirazino[1,2-*a*]azepina, com afinidade por diferentes receptores, como 5-HT_2, α_1 e H_1.

Objetivando aumentar a seletividade pelos receptores serotoninérgicos, o derivado cíclico BRL-34849 (8.157, Figura 8.68)[88] foi planejado, visando modificar conforma-

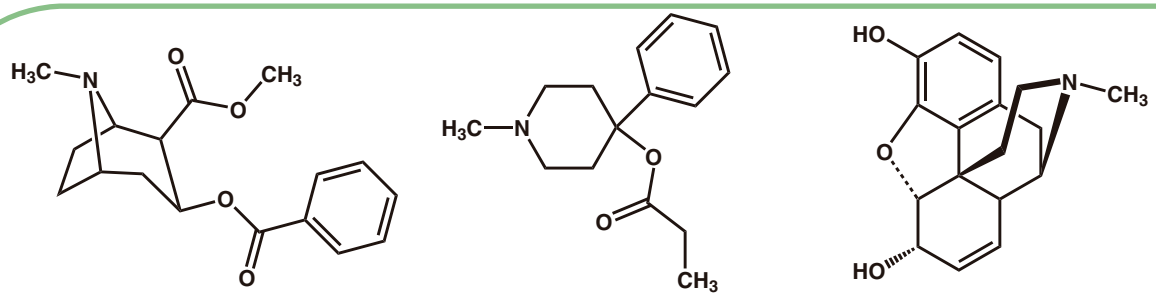


FIGURA **8.66** ▶ PROTÓTIPOS COCAÍNA (8.148) E MORFINA (8.150): ALVOS DA APLICAÇÃO DA ESTRATÉGIA DE SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR.

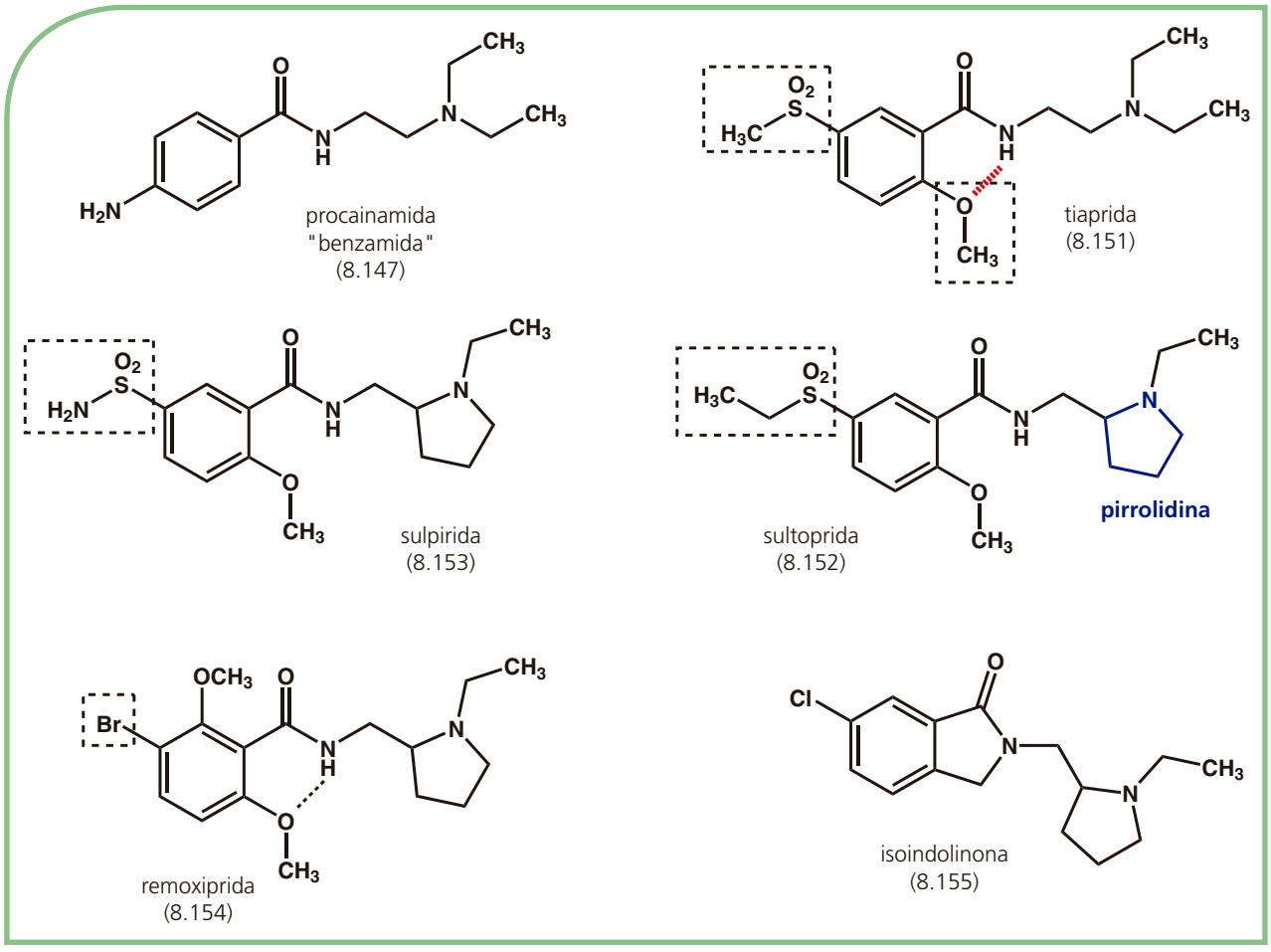


FIGURA **8.67** ▶ GÊNESE DO REMOXIPRIDA (8.154) A PARTIR DAS BENZAMIDAS PROTÓTIPAS (P. EX., 8.147).

cionalmente a subunidade feniletilamina (**a**), contida no protótipo mianserina (8.156, Figura 8.68 e 8.69). Este novo análogo "anelado" (8.157) apresentou afinidade apenas para os receptores 5-HT_2 e α_1.

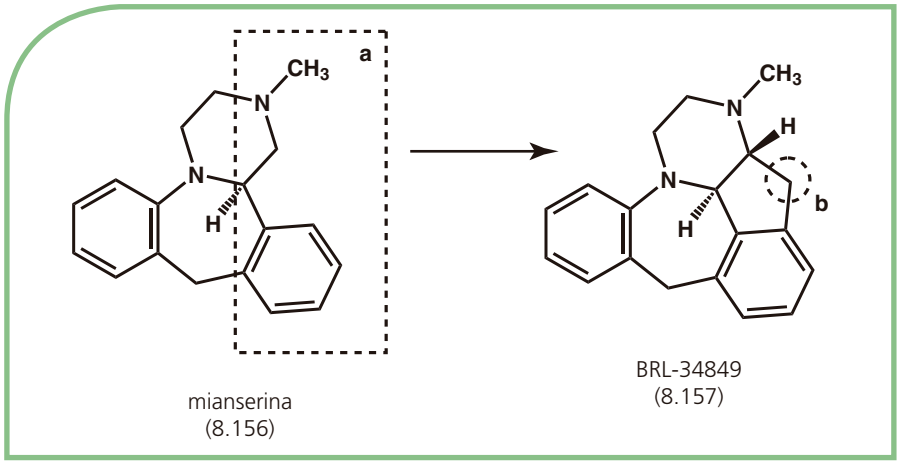
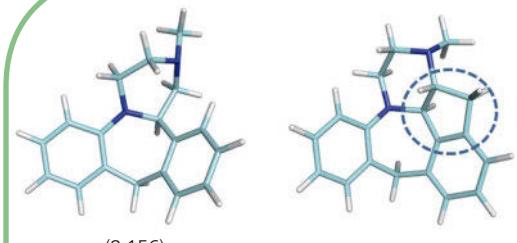


FIGURA **8.68** ▶ ANELAÇÃO DA MIANSERINA (8.156), GERANDO O ANÁLOGO BRL-34849 (8.157).



(8.156) (8.157)

FIGURA **8.69** ▶ VISÃO ESTÉRICA DA MIANSERINA (8.156) E DO ANÁLOGO "ANELADO" (8.157, BRL-34849) (PYMOL 1.4).

O EMPREGO DA ANELAÇÃO NA CLASSE TERAPÊUTICA DOS AINES

O etodolaco (8.158, ácido etodólico, Lodine®) (Figura 8.70) é um agente AINE da classe dos ácidos heteroaril-carboxílicos, descrito por Humber e colaboradores,[89] que apresenta importantes propriedades analgésicas. Este fármaco, representante da série di-hidro-3*H*-pirano[3,4-*b*]indol, foi, posteriormente, modificado pelos mesmos autores para fornecer o pemedolaco (8.159, Figura 8.70),[90] um análogo com as mesmas características estruturais, apresentando o sistema di-hidro-3*H*-pirano[3,4-*b*]indol substituído por uma unidade benzilíca. A introdução deste substituinte, estericamente volumoso, potencializou as propriedades analgésicas, observadas no protótipo (8.158), mantendo seu perfil anti-inflamatório. Segundo os autores, essa potencialização decorreu da alteração conformacional do anel di-hidropirânico, devido à presença do substituinte benzílico.

Investigando novas relações bioisostéricas do sistema 1,3-benzodioxola presente no safrol (8.130), produto natural brasileiro abundante, útil como matéria-prima na síntese de novas substâncias anti-inflamatórias, e elegendo o etodolaco (8.158) como protótipo, Silva e Barreiro[91] descreveram novos derivados ácido isocromanilacético (8.160) e ácido isocromanil α-metilacético (8.161), análogos ao etodolaco (Figura 8.71).

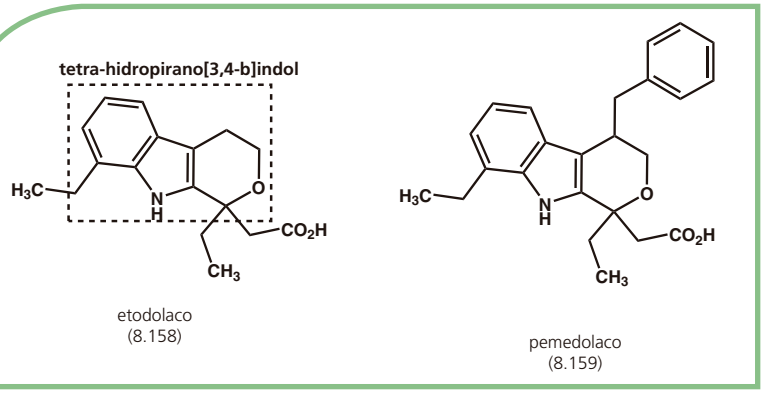


FIGURA **8.70** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS HETEROARIL-CARBOXÍLICOS.

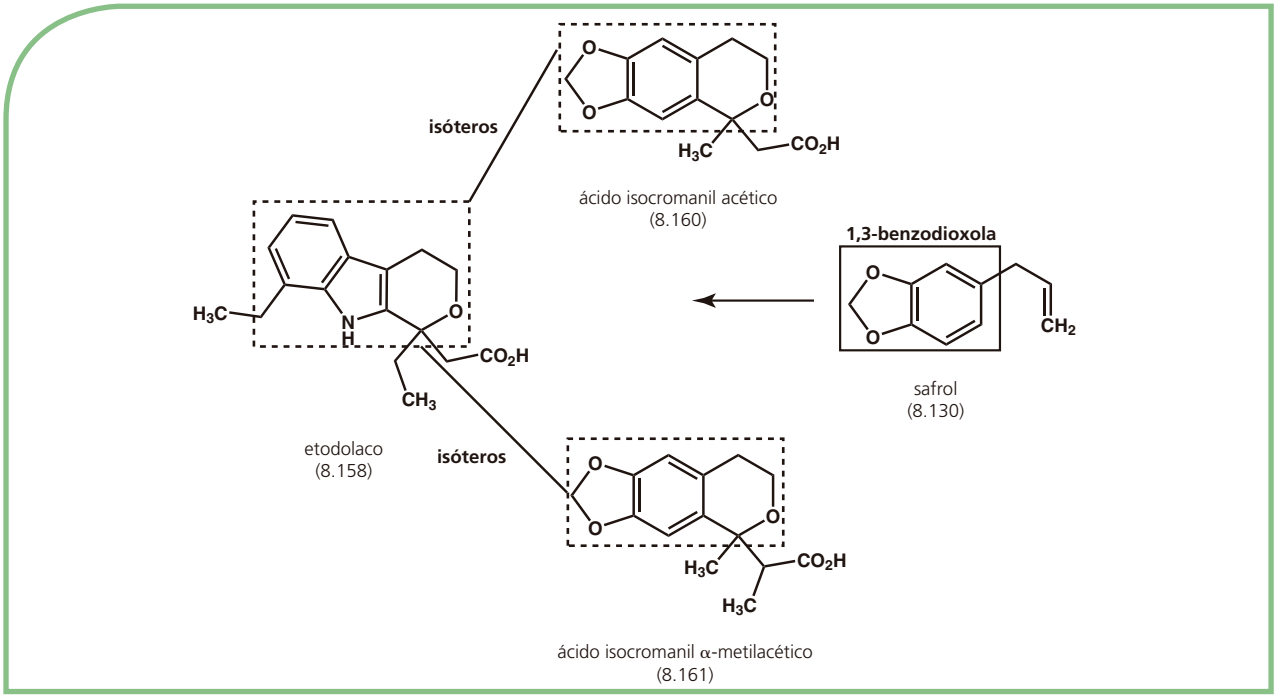


FIGURA **8.71** ▶ ÁCIDOS ISOCROMANILACÉTICOS (8.160) E (8.161), ANÁLOGOS AO ETODOLACO (8.158).

A nova relação isostérica investigada residiu na substituição do sistema tricíclico tetra-hidropirano[3,4-*b*]indólico do etodolaco (8.158, Figura 8.71) pela subunidade 1,3-benzodioxólica do safrol (8.130, Figura 8.71).

O ácido isocromanilacético (8.160) apresentou um perfil farmacológico similar ao etodolaco (8.158), com propriedades analgésicas superiores às anti-inflamatórias, que superaram as do derivado ácido isocromanil α-metil-acético (8.161), identificando a nova relação bioisostérica pretendida. Esses resultados encorajaram os autores a construir os análogos espiralados (8.162) e (8.163), planejados por "anelação" do grupamento farmacofórico, ácido, originando uma nova unidade cíclica (Figura 8.72), homóloga entre si, de maneira a verificar-se a contribuição dos efeitos conformacionais na atividade analgésica, em analogia ao pemedolaco (8.159). O derivado espiro-cicloexânico (8.163, Figuras 8.72 e 8.73), com maior restrição conformacional que o homólogo inferior espiro-ciclopentânico (8.162, Figura 8.72), mostrou-se mais ativo.

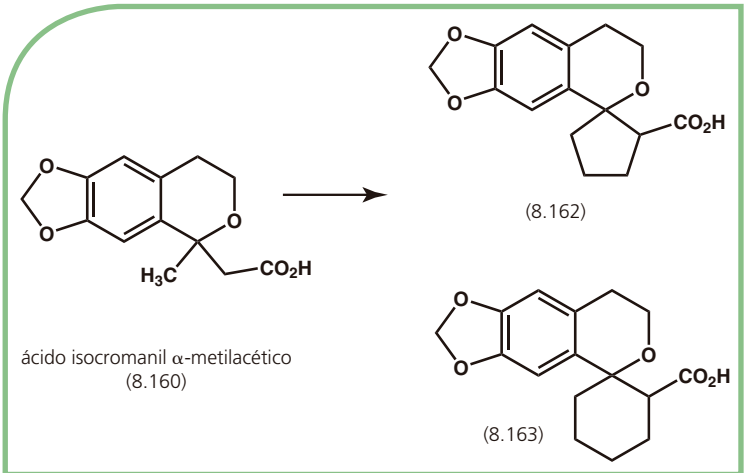


FIGURA **8.72** ▶ DERIVADOS ESPIRO-ISOCROMÂNICOS OBTIDOS POR ANELAÇÃO DO PROTÓTIPO 8.160.

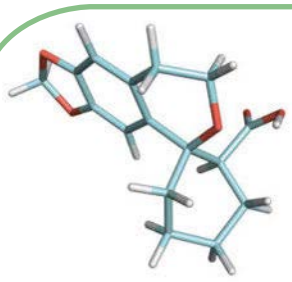

(8.163)

FIGURA **8.73** ▶ VISÃO ESTÉRICA DO DERIVADO ISOCROMÂNICO ESPIRALADO (8.163) (PYMOL 1.4).

A RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL EM PROTÓTIPOS NEUROATIVOS

Outra aplicação importante da restrição conformacional como estratégia de modificação molecular, visando aumentar a afinidade agonista por um determinado subtipo de receptor serotoninérgico central, de maneira seletiva, foi realizada por químicos medicinais da GSK, no desenho do análogo anelado do derivado 5-carboxamidotriptamina (8.165, CT), isto é, BRL-56905 (8.166),[92] que apresentou afinidade superior para os receptores $5HT_{1D}$ em relação aos receptores $5HT_{1A}$ (Figura 8.74).

A descoberta do agonista 5-HT_{1A} seletivo (8.165, CT, Figura 8.74) originou-se no estudo da modificação sistemática do substituinte em C-5 da serotonina (8.164), agonista natural, conforme ilustrado na Figura 8.75.

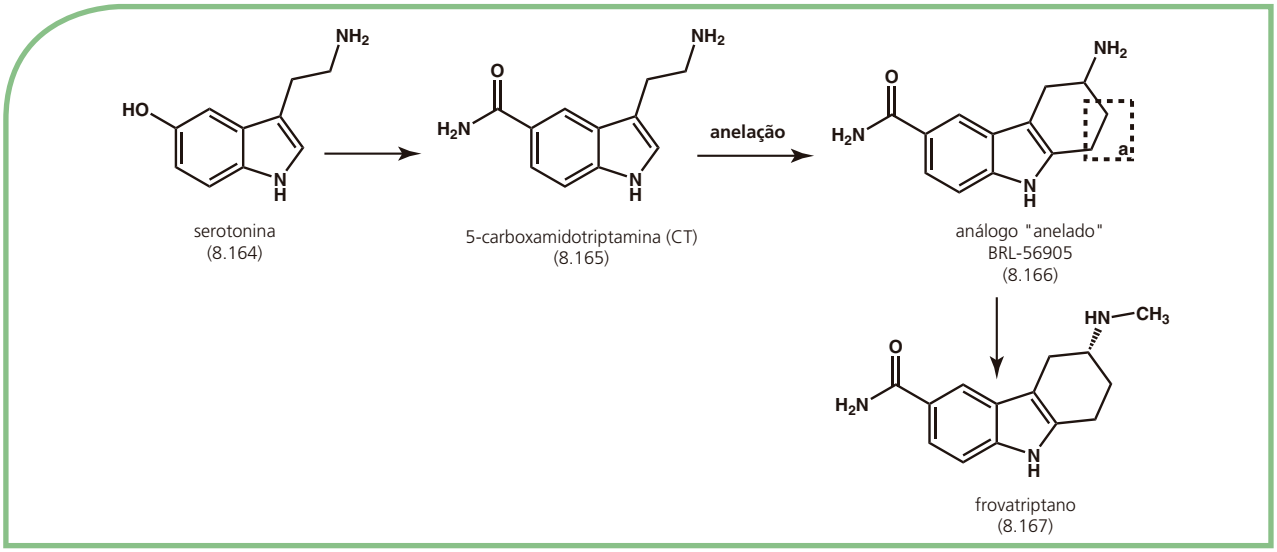


FIGURA **8.74** ▶ GÊNESE DO DERIVADO BRL-56905 (8.166) POR ANELAÇÃO DA SEROTONINA (8.164) E DO FROVATRIPTANO (8.167) A PARTIR DO PROTÓTIPO 8.165.

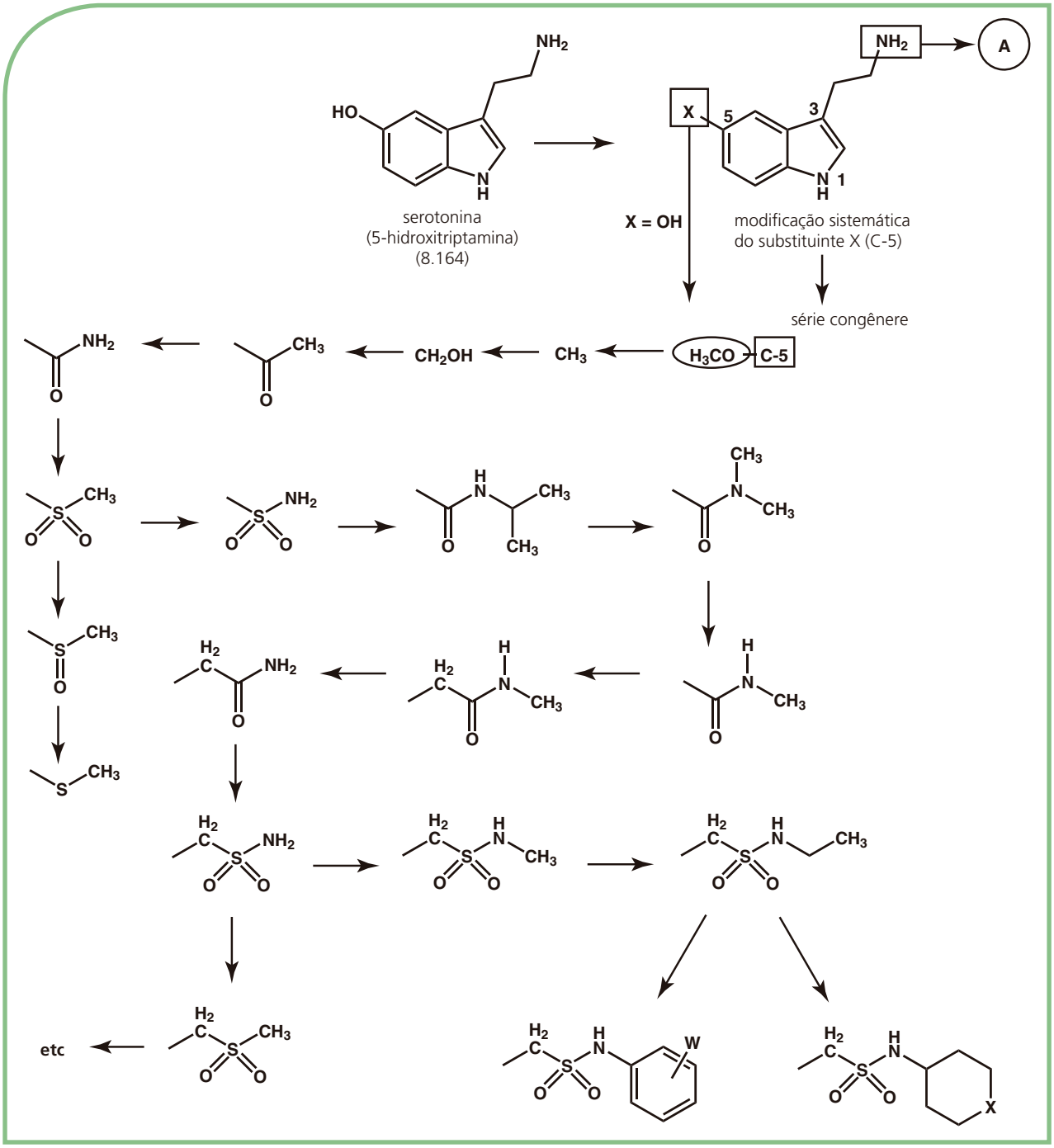


FIGURA **8.75** ▶ SÉRIE CONGÊNERE CONSTRUÍDA POR MODIFICAÇÃO MOLECULAR SISTEMÁTICA DO SUBSTITUINTE EM **C-5** NA SEROTONINA (8.164).

A introdução da unidade C_2H_4 ligando ao carbono α-amino e C-2 do núcleo indólico da serotonina no agonista amídico (8.165, CT) produziu o BRL-56905 (8.166, Figura 8.74), que apresentou seletividade inversa em relação ao protótipo, tendo maior afinidade pelos receptores 5-HT_{1D} e representando um novo padrão estrutural com seletividade agonista funcional, útil para o tratamento da enxaqueca. Posterior otimização deste protótipo, por modificação da natureza básica do grupamento amino terminal do

BRL-56905 (8.166), levou à descoberta do frovatriptano (8.167, Figura 8.74), aprovado pelo FDA em 2007.[93]

Na busca de agonistas seletivos de receptores dopaminérgicos do subtipo 2 (D_2), úteis no tratamento do mal de Parkinson, da esquizofrenia e de outros quadros psiquiátricos, o composto (8.168, Figura 8.76), com a função fenólica metabolicamente lábil, foi estruturalmente modificado conduzindo aos derivados cíclicos (8.169) e (8.170) (Figura 8.76); estes se caracterizaram como novos bioisósteros não clássicos da OH-fenólica, por se mostrarem ativos sobre receptores D_2 administrados por via oral.[94]

A ANELAÇÃO NA OBTENÇÃO DE AGENTES NOOTRÓPICOS

Considerando a evolução do número de casos e o crescente impacto socioeconômico associado às doenças neurodegenerativas, a exemplo da doença de Alzheimer, na qual ocorre significativo déficit cognitivo que compromete dramaticamente o comportamento de pacientes, geralmente idosos, sendo eventualmente responsável por óbitos, o desenvolvimento de agentes nootrópicos, isto é, substâncias capazes de aumentar a cognição, vem representando alento e esperança de sobrevida para portadores deste tipo de distúrbio degenerativo do sistema nervoso central.

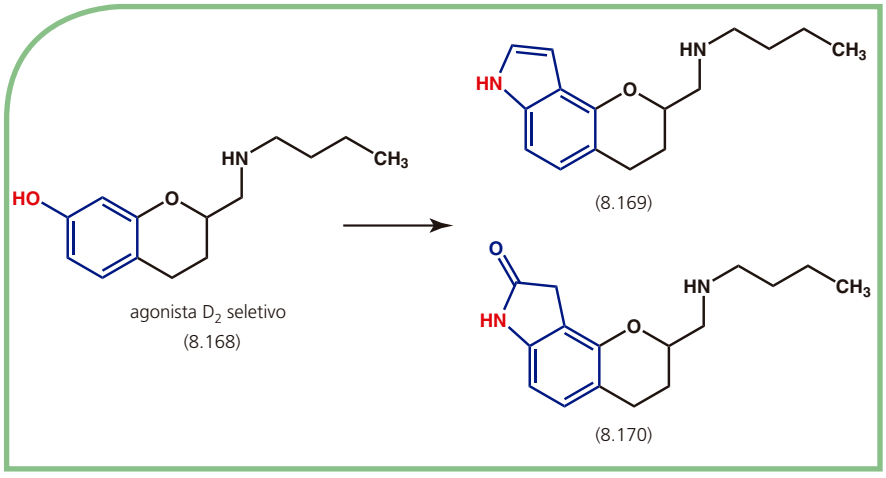


FIGURA **8.76** ▶ ESTRUTURA DO DERIVADO FENÓLICO (8.168) E SEUS BIOISÓSTEROS 8.169 E 8.170.

Neste contexto, os agentes nootrópicos da classe das pirrolidonas, exemplificadas pelo piracetam (8.171), oxiracetam (8.172) e nebracetam (8.173) (Figura 8.77), foram caracterizados como fármacos capazes de estimular as neurotransmissões no sistema nervoso central, por meio da modulação simultânea dos sistemas dopaminérgico, colinérgico, glutamatérgico e gabaérgico. A despeito de seu perfil farmacológico, os compostos desta classe apresentam elevado grau de liberdade conformacional na cadeia lateral ligada ao anel heterocíclico, o qual pode comprometer a prevalência da conformação bioativa. Este perfil estrutural estimulou a gênese do derivado *N*-benzil-2-oxo-5-hidroximetil-2-azabiciclo[3.3.0] octano (8.174, Figura 8.77), um novo análogo estrutural do nebracetam (8.173, Figura 8.77), planejado pela anelação do anel pirrolidínico deste protótipo, produzindo o sistema bicíclico correspondente com consequente restrição da liberdade conformacional, que garante a redução do potencial número confôrmeros competindo pelo reconhecimento dos biorreceptores-alvo (Figura 8.77). Adicionalmente, o desenho estrutural do derivado azabicíclico (8.174) envolveu a modificação isostérica do grupo amina presente no nebracetam (8.173), pelo grupo hidroxila, agora ligado a um carbono neopentílico, também contribuindo para a restrição conformacional da cadeia lateral (Figura 8.77). Os resultados da avaliação farmacológica do novo análogo (8.174), através do monitoramento da sua capacidade de modificar correntes induzidas por

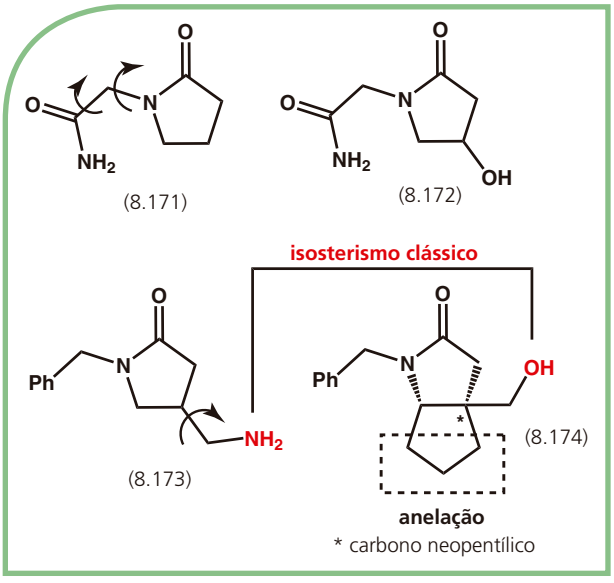


FIGURA **8.77** ▶ ANELAÇÃO COMO FERRAMENTA NA GÊNESE DE AGENTE NOOTRÓPICO (8.174) ANÁLOGO AO NEBRACETAM (8.173).

glutamato e GABA, empregando técnica de *patch-clamp*, indicaram que, neste caso, o processo de anelação associado à mudança isostérica introduzida teve efeito deletério sobre sua ação central, possivelmente devido ao impedimento estérico provocado pela nova subunidade carbocíclica ou pela variação da subunidade farmacofórica amina primária de 8.173 pelo grupamento hidroxila neopentílico.[95]

Cabe destacar que algumas vezes o processo de anelação ou restrição conformacional, por efeito-*orto* (vide Cap. 7), pode resultar em redução ou até abolir o perfil farmacológico evidenciado para o análogo utilizado como modelo para as modificações propostas, se a redução da população de confôrmeros implicar na eliminação da conformação bioativa.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS (LTant)

Em 1999, Poudrel e colaboradores[96] utilizaram a estratégia de restrição conformacional para a identificação de novos antagonistas de receptores do LTB_4, pertencentes à nova classe dos derivados ácidos 1,3-cicloexil-substituídos. Estudos conformacionais do LTB_4 (8.96) indicaram a existência do confôrmero **B** (Figura 8.78), por rotação do sistema *Z, E, E*-triênico contido entre C-6 e C-11. Os autores introduziram um anel entre C-5 e C-9, respeitando parcialmente sua funcionalização. A estratégia de anelação com restrição conformacional permitiu a identificação da nova classe de antagonistas seletivos de receptores do LTB_4 exemplificada pelo composto 8.175 (Figura 8.78).

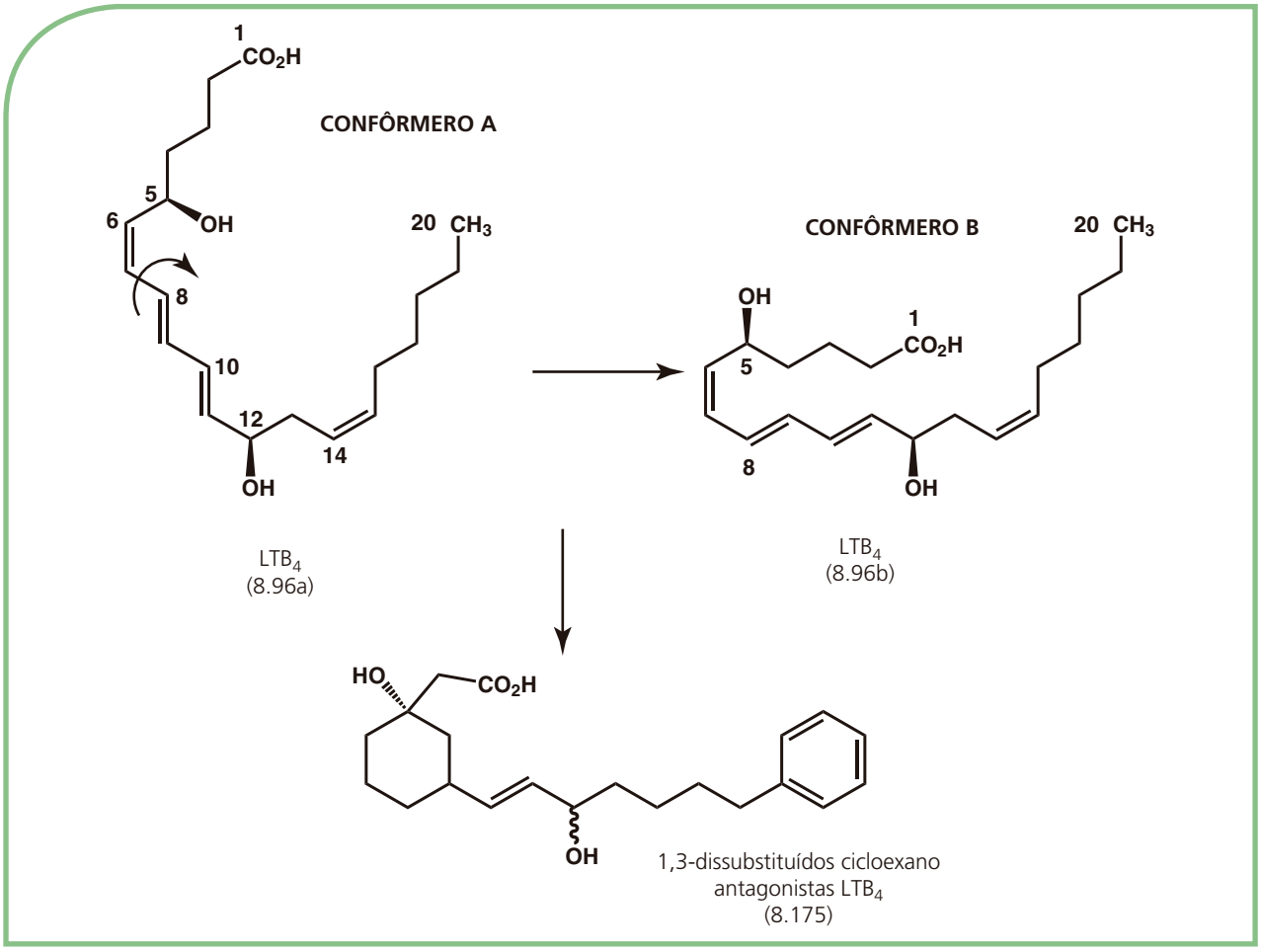


FIGURA **8.78** ▶ ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS DESENHADOS POR ANELAÇÃO.

A estratégia de anelação também foi empregada sobre rimonabanto (Acomplia®, 8.52), retirado pela Sanofi-Aventis do mercado em fins de 2008, na obtenção do análogo 8.176,[97] construindo um ciclo de sete membros e aproveitando a presença do grupo metila em **C-4** de 8.52 (Figura 8.79). Ademais, o padrão de substituição do anel fenila monoclorado de 8.52 foi substituído por um isóstero monovalente, grupamento *para*-nitro em 8.176 (Figura 8.79). Os efeitos adversos em nível central foram os principais responsáveis pela retirada deste fármaco (8.52) do mercado; embora 8.176 apresente em sua estrutura duas sub-unidades de risco em termos de toxicidade: o grupamento *para*-nitrofenila e 2,4-diclorofenila.

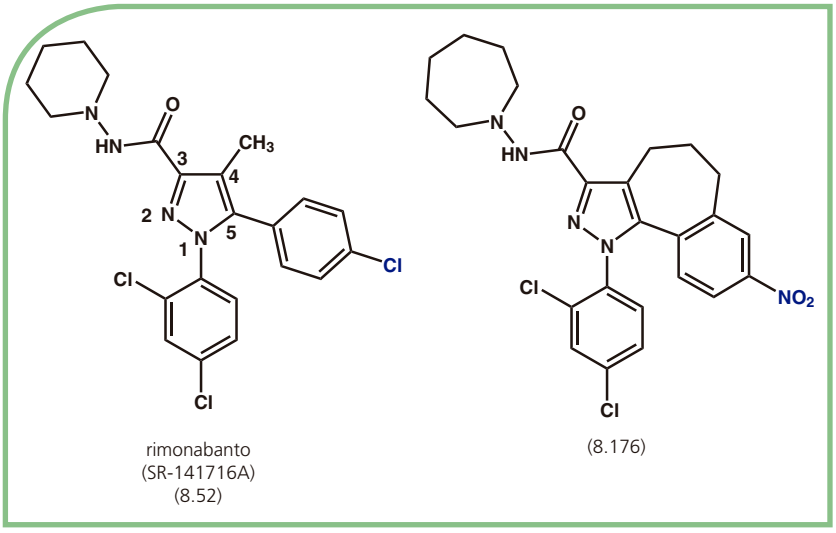


FIGURA **8.79** ▶ ANELAÇÃO NO DESENHO DE **8.176** A PARTIR DO RIMONABANTO (8.52).

BIOISOSTERISMO NÃO CLÁSSICO ENTRE FENILA E FERROCENILA

Na busca de fragmentos moleculares capazes de permitir a modulação adequada das propriedades lipofílicas, foi introduzida a subunidade ferrocenila (Figura 8.80, **a**) como isóstero não clássico do anel fenila. Um exemplo importante foi descrito por Edwards e colaboradores em 1975, na preparação do bioisóstero da penicilina-G (8.177) (Figura 8.80).[98]

Ambos os fragmentos têm comparável lipofilia, e o grupamento ferrocenila não sofre o mesmo tipo de metabolização oxidativa da fenila. Alguns relatos da literatura indicam que este fragmento introduz um caráter *redox* particular nos compostos, podendo, em alguns casos, ser responsável por efeitos deletérios.[99]

MODULAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS (PK) PELA ANELAÇÃO

Não só a fase farmacodinâmica, da ação dos fármacos, pode ser beneficiada pela estratégia da restrição conformacional. A estratégia de modificação molecular pode ser útil para modular também as propriedades farmacocinéticas de uma substância terapeuticamente útil.

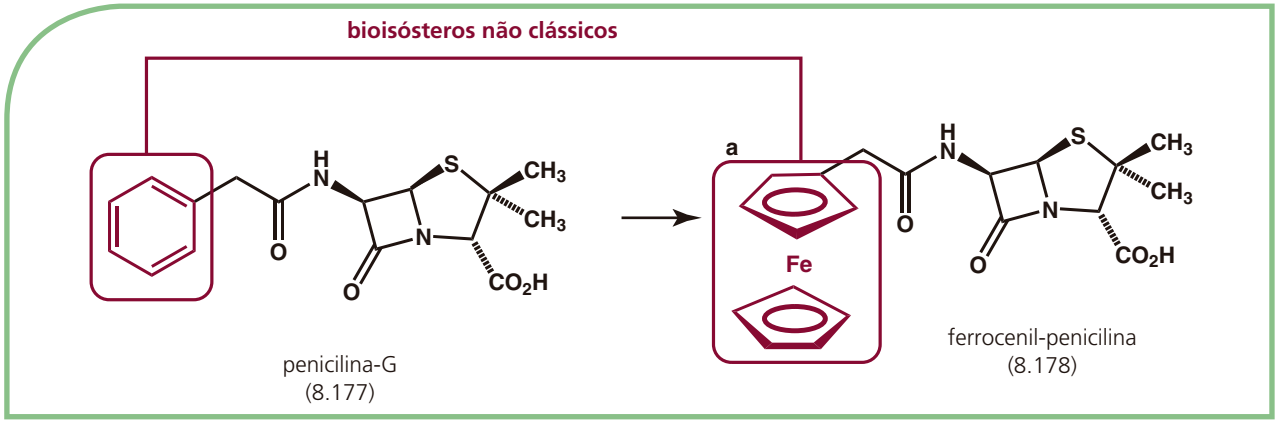
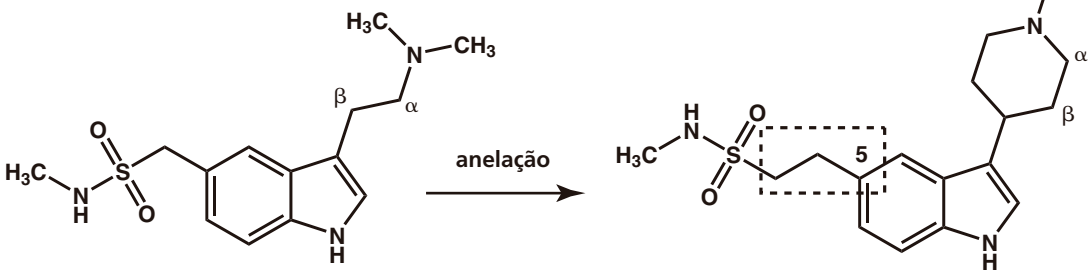


FIGURA **8.80** ▶ BIOSOSTERISMO NÃO CLÁSSICO: FENILA *VERSUS* FERROCENILA.



sumatriptano
(8.179)

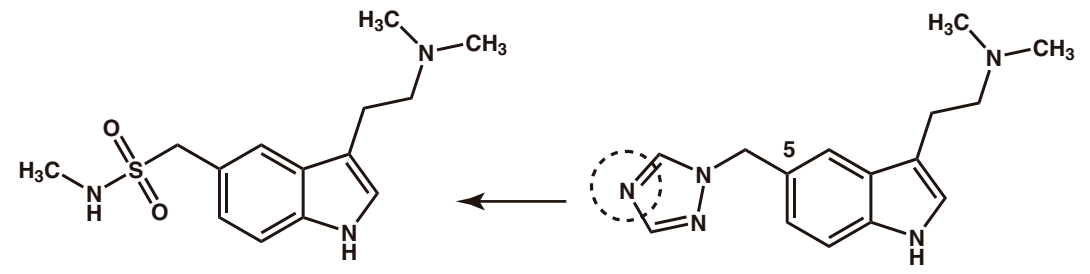
GR-85548
(8.180)

FIGURA 8.81 ▶ ANELAÇÃO DA SUMATRIPTANO (8.179) PARA OBTENÇÃO DO ANÁLOGO CONFORMACIONALMENTE RESTRITO GR-85548 (8.180).

Um exemplo importante da utilização desta estratégia para otimizar a vida-média de um fármaco foi realizada com o sumatriptano (8.179),[100] fármaco estruturalmente relacionado à serotonina (8.164), útil no tratamento da enxaqueca, que atua ao nível dos receptores serotoninérgicos centrais h5-$HT_{1B/1D}$.

A partir da estrutura do sumatriptano (8.179), o derivado GR-85548 (8.180, naratriptano)[101,102] foi desenhado com o objetivo de "proteger", estericamente, o carbono-α ao grupamento amina terciário, sítio lábil às enzimas oxidativas do metabolismo hepático, que atuam de forma análoga a MAO, produzindo o ácido indolil-acético corrrespondente, inativo, por meio de processo de deaminação α-oxidativa (Figura 8.81). A anelação da cadeia etilamina do sumatriptano (8.179, Figura 8.81) resultou no aumento significativo da vida-média do naratriptano (8.180, Figura 8.81), que se mostrou ativo e foi otimizado pela homologação do substituinte em C-5 (Figura 8.81).

Ainda a partir do sumatriptano (8.179), modificações moleculares no substituinte em C-5 do núcleo indólico foram realizadas por pesquisadores da Merck, Sharp & Dohme, considerando que o aumento do caráter lipofílico deste substituinte poderia contribuir para potencializar a seletividade sobre os receptores 5-$HT_{1B/1D}$. De fato, a introdução do anel 1,2,4-triazólico em C-5 do núcleo indólico do sumatriptano (Glaxo Welcome), em substituição à função metil-etil-sulfonamida, levou à descoberta do rizatriptano (8.181, Maxalt®, Figura 8.82), que representa a terceira geração de agentes antienxaquecas.[103] Este fármaco apresenta excepcional seletividade como agonistas de receptores 5-$HT_{1B/1D}$, sendo capaz de aliviar as dores de cabeça típicas da enxaqueca em cerca de 30-45 minutos em doses orais de 20 mg, sem manifestar os efeitos de constrição das artérias coronárias apresentados pelo sumatriptano (8.179).[104]



sumatriptano
(8.179)

rizatriptano
(8.181)

FIGURA 8.82 ▶ GÊNESE DA RIZATRIPTANO (8.181) A PARTIR DA SUMATRIPTANO (8.179).

Recentemente o derivado (8.182) foi descrito por pesquisadores da Merck, Sharp & Dohme como um candidato a agonista seletivo de receptores 5-HT_{1D}, em que o substituinte em C-5 do sumatriptano (8.179) foi substituído por sistema heteroaromático do tipo 1,2,4-oxadiazola (p. ex., 8.183) ou 1,2,4-tiadiazola (p. ex., 8.182) (Figura 8.83). A atividade observada com estes derivados indicou que o substituinte em C-5 nesta classe de triptaminas bioativas participa nas interações com o sítio receptor 5-HT_{1D} como aceptor-H, sendo o derivado tiadiazólico (8.182) um dos mais potentes agonistas deste subtipo de receptor, com atividade 50 vezes superior ao isóstero oxadiazólico (8.183, Figura 8.83).

A classe dos triptanos, fármacos úteis para o tratamento de enxaquecas, as quais afligem mais de 30 milhões de pessoas só nos EUA, têm um mercado expressivo e ganhou novos representantes (Figura 8.84); eles foram desenvolvidos por modificações ao nível do C-5 do núcleo indólico, mantendo a cadeia lateral etilamina em C-3, em analogia à serotonina. No derivado zolmitriptano (8.184, Zolmig®), descrito em 1995 como agonista seletivo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1D} e no derivado almotriptano (8.185, Axert®), descrito em 2000, como agonista de receptores serotoninérgicos 5-$HT_{1D/1B}$, são introduzidos em C5 grupos conformacionalmente restritos da sulfonamida do sumatriptano (8.179), a partir de estratégias de anelação. No eletriptano (8.186, em 2001), nova estratégia de anelação é empregada, agora em nível do substituinte em C3 gerando anel *N*-metilpirrolidínico (Figura 8.84).

O emprego do *bioisosterismo*, como ilustrado neste capítulo, representa uma importante ferramenta da química medicinal para promover modificações estruturais em um composto inicialmente escolhido, seja ele um *hit* ou ligante, identificado *in vitro*, seja em um estágio mais evoluído da hierarquia de candidatos a fármacos um novo composto-protótipo, em fase de otimização, seja de suas propriedades PK ou PD. A sua aplicação, com sucesso na descoberta de fármacos importantes de diversas classes terapêuticas, tem motivado diversos grupos de pesquisa a se debruçar sobre este tema, tendo sido descrito por Sheridan[105] em 2002 um algoritmo capaz de identificar isósteros em quimiotecas. Atualmente, um banco de dados comercial está disponível para identificação de (bio)isóteros, por exemplo, Bioster®.[106]

Considerando-se a diversidade molecular existente nas estruturas dos fármacos contemporâneos, podemos constatar que cerca de 95% contêm anéis ou pontos farmacofóricos cíclicos em suas estruturas, correspondendo a mais da metade de seu peso molecular, em geral, o que indica que o *bioisosterismo* de anéis representa, entre as demais possibilidades de seu emprego, aquela de maior aplicação na química medicinal moderna.

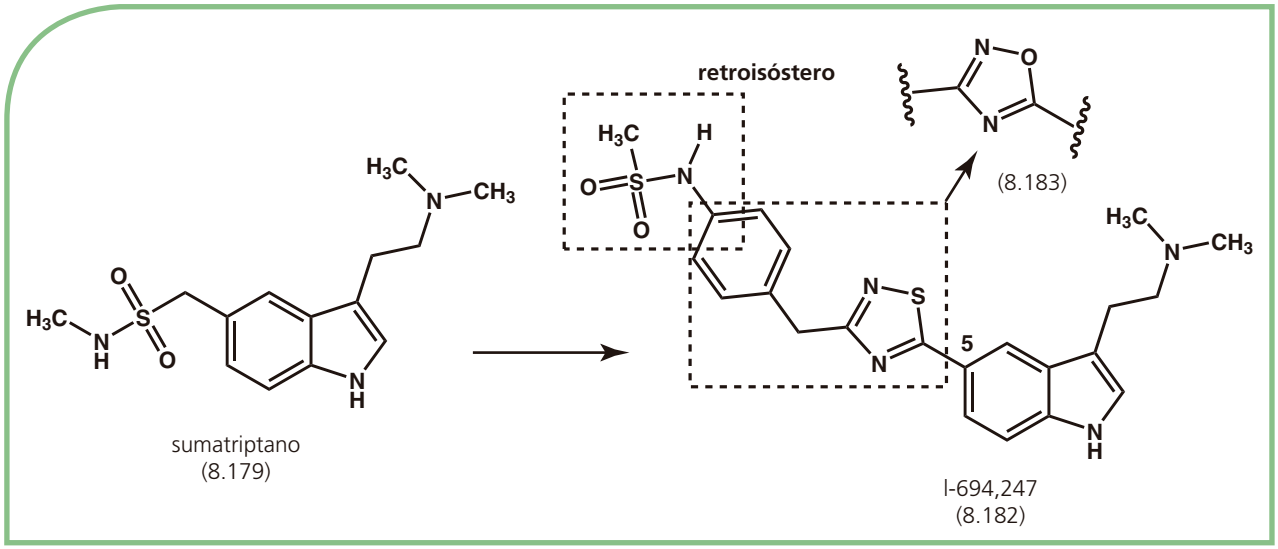


FIGURA **8.83** ▶ DESENHO ESTRUTURAL DO DERIVADO L-694,247 (8.182) A PARTIR DA SUMATRIPTANO (8.179).

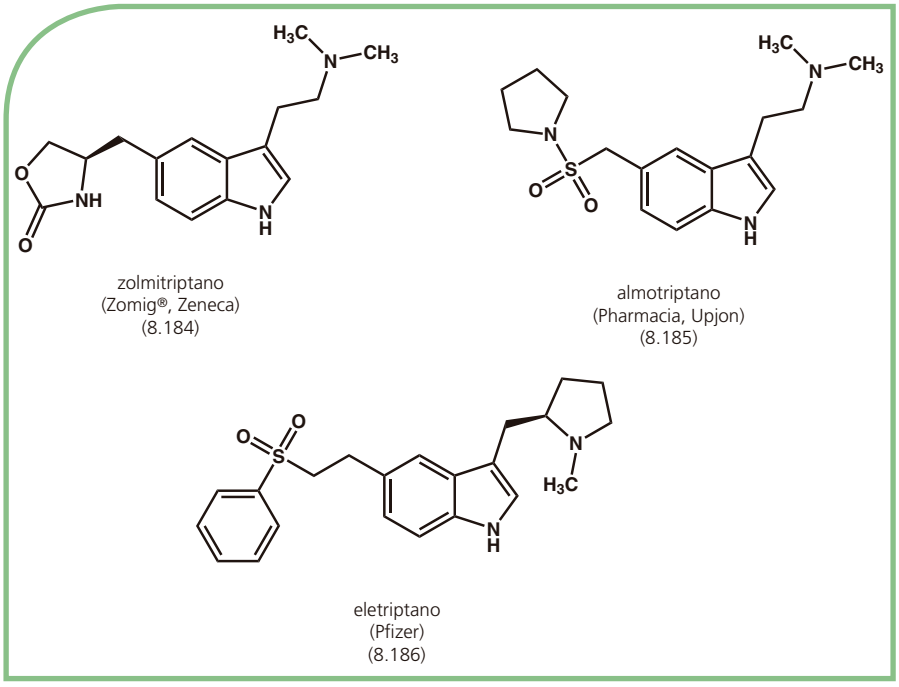


FIGURA **8.84** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS TRIPTANOS ANTIENXAQUECAS (8.184-8.186).

Os quimiotipos cíclicos mais comuns nas estruturas dos fármacos são unidades aromáticas, heterocíclicas ou fenilas substituídas, com predominância entre os heterocíclicos para os anéis tiazólicos e imidazólicos funcionalizados, entre aqueles com dois heteroátomos e piridínicos substituídos para os representantes com um único heteroátomo. Entre aqueles mais frequentes, não aromáticos, encontram-se como predominantes em diversos bancos de dados de fármacos os anéis nitrogenados (p. ex., piperazínicos), enquanto são mais frequentes na estrutura dos compostos de origem natural vegetal bioativos os sistemas cíclicos oxigenados (p. ex., tetra-hidropirano, furano e tetra-hidrofurano, cromona e benzodioxola).

BIOISOSTERISMO E OS FÁRMACOS "*ME-TOO*"

O bioisosterismo tem sido empregado com sucesso nos laboratórios de pesquisa das empresas farmacêuticas na busca por novos fármacos de uma mesma classe terapêutica a partir da identificação de um fármaco inovador, descoberto por uma empresa concorrente. Este novo fármaco, uma cópia terapêutica, atuando pelo mesmo mecanismo farmacológico do protótipo inovador, é denominado pelos autores de língua inglesa de *me-too*, ou seja, fármacos "eu-também".

RANITIDINA, O PRIMEIRO "*ME-TOO*" BILIONÁRIO

Comemoraram-se, em 2004, as três décadas da descoberta do primeiro fármaco capaz de prevenir e tratar a úlcera péptica, a cimetidina (8.187, Figura 8.85), que foi estruturalmente planejado para atuar como antagonista seletivo de receptores histaminérgicos do subtipo 2 (H-2). A descoberta racional da cimetidina (8.187)[107] representou, à época de seu lançamento pelos laboratórios Smith-Klyne & French (SK&F), autêntica e marcante inovação terapêutica, por ser o primeiro fármaco com aquela indicação a atuar por um novo mecanismo farmacológico. Após sua descoberta, diversos antagonistas H-2 seletivos foram desenvolvidos, *interalia*, ranitidina, famotidina, nizatidina, sendo, portanto, novos fármacos *me-too*.

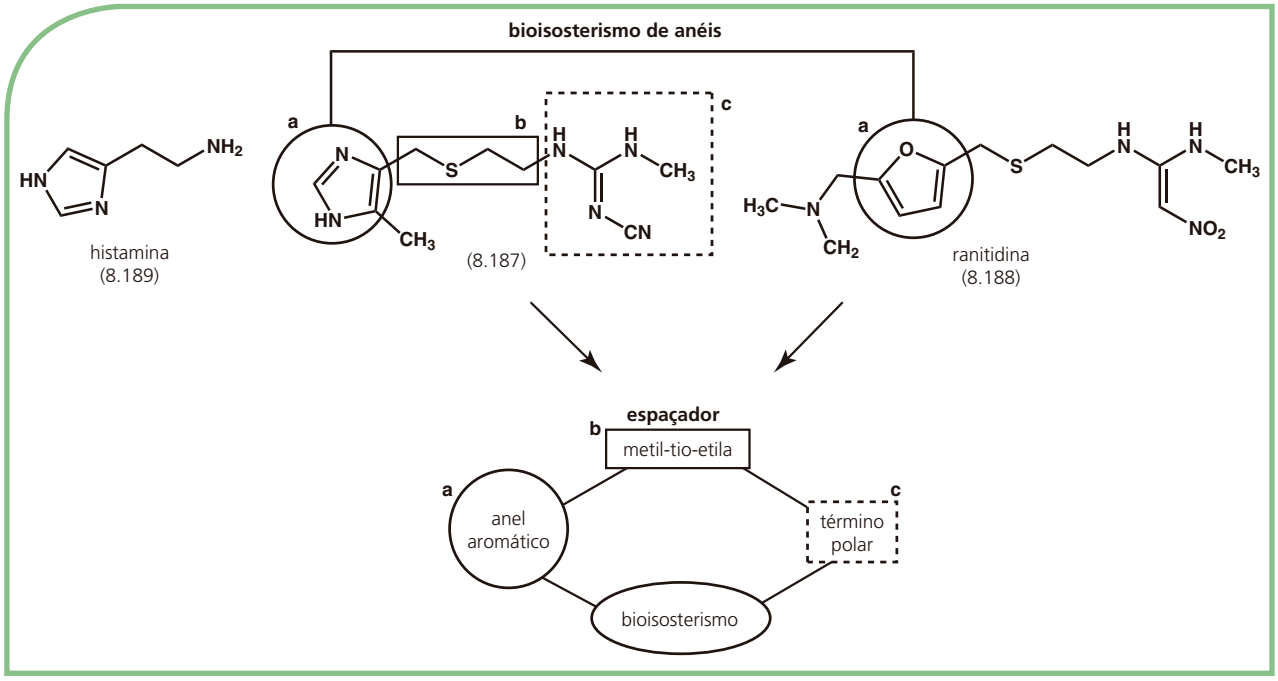


FIGURA **8.85** ▶ GÊNESE DO *ME-TOO* RANITIDINA (8.188) A PARTIR DO PROTÓTIPO INOVADOR CIMETIDINA (8.187).

A descoberta da ranitidina (8.188, Figura 8.85) permitiu à Glaxo, à época, atingir o primeiro lugar do *ranking* das indústrias farmacêuticas mundiais em faturamento, superando o próprio protótipo cimetidina (8.187), em volume de vendas, e atingindo, pela primeira vez na história da indústria farmacêutica, a marca dos dois bilhões de dólares em vendas no seu primeiro ano de comercialização. A rigor, poderia-se afirmar que foi a descoberta da molécula da ranitidina (8.188), um *me-too* da cimetidina (8.187), a principal responsável pela ascensão desta empresa farmacêutica global, que em 2012 ocupava o segundo lugar do *ranking* farmacêutico mundial, com vendas anuais que superaram a marca dos US$ 40 bilhões.

A similaridade estrutural entre 8.187 e 8.188 está evidenciada na Figura 8.85. Se aplicarmos a tática da *dissecação molecular* na cimetidina (8.187, Figura 8.85) podemos identificar três fragmentos estruturais principais, a saber: *a*) o anel imidazólico *orto*-dissubstituído como a subunidade aromática **a**; *b*) uma unidade espaçadora **b** correspondendo ao grupo metil-tio-etila; c) um término polar **c**, representado pela subunidade ciano-guanidina. Cabe mencionar que o sistema imidazólico de 8.187 remete à histamina (8.189), agonista dos receptores eleitos como alvo terapêutico e que possui a unidade imidazólica **a**; a cadeia etilamina como espaçadora, equivalendo-se à unidade **b** e o término polar **c** correspondendo ao grupo amina primária, ionizável. A análise, ainda que sumária, da estrutura da ranitidina (8.188, Figura 8.85) permite identificar a presença de anel aromático furânico dissubstituído **a**, isóstero clássico do sistema imidazólico de 8.187, a mesma subunidade espaçadora **b** e o término polar **c**, onde há uma subunidade nitro-vinila, isostérica à subunidade **c** da cimetidina (8.187). O substituinte metil-dimetilamino do anel furânico da ranitidina (8.188) pode ser facilmente introduzido pela reação de Mannich sobre o precursor furânico funcionalizado, não representando neste primeiro e autêntico *me-too* da cimetidina (8.187) uma dificuldade sintética maior.

FÁRMACOS "*ME-TOO*" NEUROATIVOS

Entre os fármacos neuroativos, a fluoxetina (8.190, Prozac®, Figura 8.86),[108] desenvolvida pelos laboratórios Eli Lilly e lançada no final dos anos 80 como potente ansiolítico, foi inspirada na paroxetina (8.191, Figura 8.86), na qual a função amina secundária

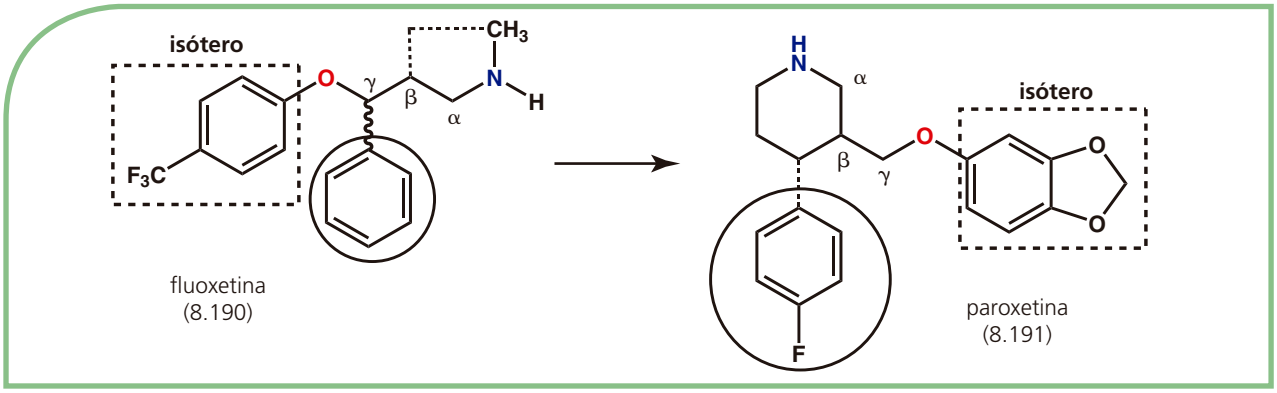


FIGURA **8.86** ▶ FÁRMACOS *ME-TOO* NEUROATIVOS: FLUOXETINA (8.190) E PAROXETINA (8.191), EVIDENCIANDO A SIMILARIDADE ESTRUTURAL DE AMBOS.

cíclica, presente no protótipo 8.191, foi transformada em um padrão acíclico em 8.190. A função aril-éter na fluoxetina (8.190) possui um substituinte *para*-trifluormetila-fenila, enquanto, no protótipo paroxetina (8.191) aparece integrando um padrão benzodioxola (Figura 8.86). A fluoxetina (8.190) tornou-se fármaco de escolha para o tratamento da depressão atingindo vendas mundiais recordes, suplantando o fármaco original (8.191).

AGENTES "*ME-TOO*" ANTIDIABÉTICOS

Diversos derivados tiazolidinedionas (TZD),[109] por exemplo, (8.192, troglitazona, Rezolin®) e (8.193, rosiglitazona), apresentam propriedades antidiabéticas, atuando como sensibilizadores de insulina através da modulação dos receptores PPARγ.[110] A primeira substância (8.192) surgiu como fármaco em 1997, seguida de um *me-too*, representado pela rosiglitazona (8.193), que corresponde à segunda geração de fármacos TDZ antidiabéticos (Figura 8.87). A relação estrutural entre estes dois agonistas de PPARγ pode ser evidenciada pela análise da Figura 8.87, na qual se observa que 8.193 originou-se da

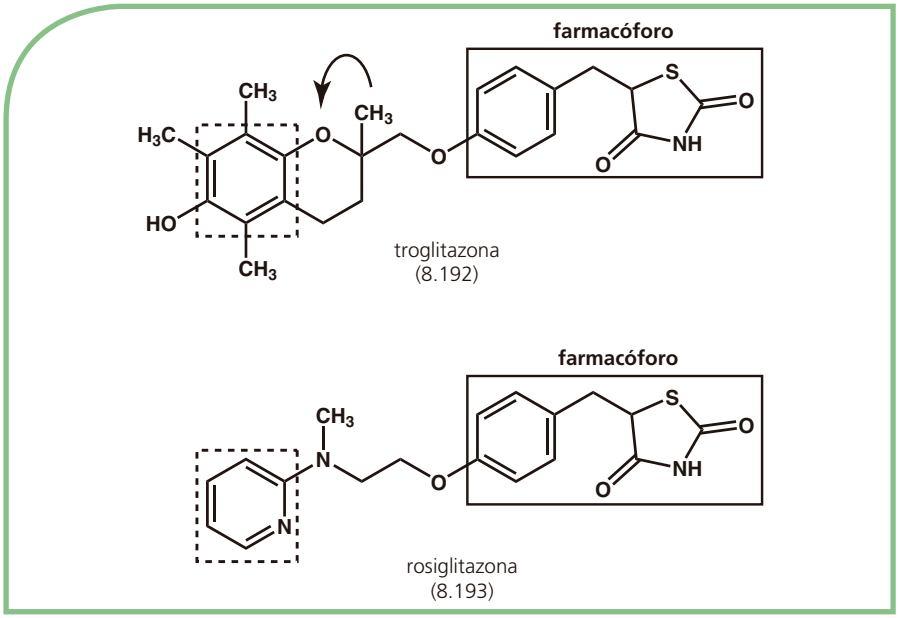


FIGURA **8.87** ▶ FÁRMACOS *ME-TOO* ANTIDIABETES: TROGLITAZONA (8.192) E ROSIGLITAZONA (8.193).

troglitazona (8.192), pela migração de seu substiutinte metila para a posição vizinha e mudança isostérica da função éter cíclico para amina terciária, além da substituição do anel benzênico de 8.192 por um anel piridínico isostérico na rosiglitazona (8.193).

Essas subtâncias, a despeito do importante perfil farmacológico que apresentam, têm uso restrito em razão das propriedades tóxicas que possuem. Por exemplo, a troglitazona (8.192, Figura 8.87) foi aprovada e posteriormente retirada do mercado farmacêutico, em 1999, por apresentar severos e inaceitáveis efeitos tóxicos ao nível hepático. A segunda geração de derivados TZD, ilustrada pela rosiglitazona (8.193, Figura 8.87), também apresenta toxicidade relacionada ao fígado e ao sistema cardiovascular, além de apresentar desvios hematológicos severos. As limitações quanto ao uso seguro desta classe de derivados TZD bioativos têm motivado a busca por novos ligantes PPARγ não TDZ relacionados, tornando-se uma ótima oportunidade de aplicação do bioisosterismo. A título de ilustração da aplicação do bioisosterismo nesta área, o derivado isoxazolidinodiona (8.195, JTT-501, Figura 8.88),[111] com anel isóstero ao sistema TDZ, foi desenvolvido a partir da pioglitazona (8.194, Figura 8.87) e permitiu identificar que sua atividade agonista sobre os receptores PPARγ na ordem de EC_{50} = 0,089 μM decorria dos efeitos de seu metabólito ativo, correspondendo à forma acíclica da unidade 1,2-oxazolidino-3,5-diona (p. ex., 8.196), permitindo a identificação de um novo padrão molecular ativo sobre os receptores PPARγ (Figura 8.88).

FÁRMACOS "*ME-TOO*" ANTI-INFLAMATÓRIOS

A descoberta do celecoxibe (8.66, Figura 8.89), fármaco inovador quando lançado, em 1999, como anti-inflamatório não esteroide, atuando através de mecanismo farmacológico novo, inspirou a descoberta por empresas concorrentes de outros fármacos *me-too,* como ilustra o etoricoxibe (8.103, Figura 8.89), que possui em sua estrutura o mesmo sistema do tipo terfenílico de 8.66, isto é, o fragmento de três anéis aromáticos, sendo dois vicinais, em que o heterociclo pirazólico central de 8.66 foi substituído pelo isóstero piridínico em (8.103). Ademais, o etoricoxibe (8.103) apresenta um segundo anel piridínico isóstero ao anel benzênico do celecoxibe (8.66) (Figura 8.89). Finalmente, uma terceira troca isostérica de grupos monovalentes, amino por metila, substituindo o grupamento sulfona benzílico, destes fármacos inibidores da enzima prostaglandina-endoperóxido sintase 2 (PGHS-2, vide infra), caracteriza estruturalmente o etoricoxibe (8.103), ilustrando a versatilidade e importância do bioisosterismo como estratégia de modificação molecular na busca de um novo *me-too*.

Por outro lado, a sequência de fatos que culminaram na descoberta pela Searle-Monsanto do celecoxibe (8.66) tem explícito envolvimento do bioisosterismo, como es-

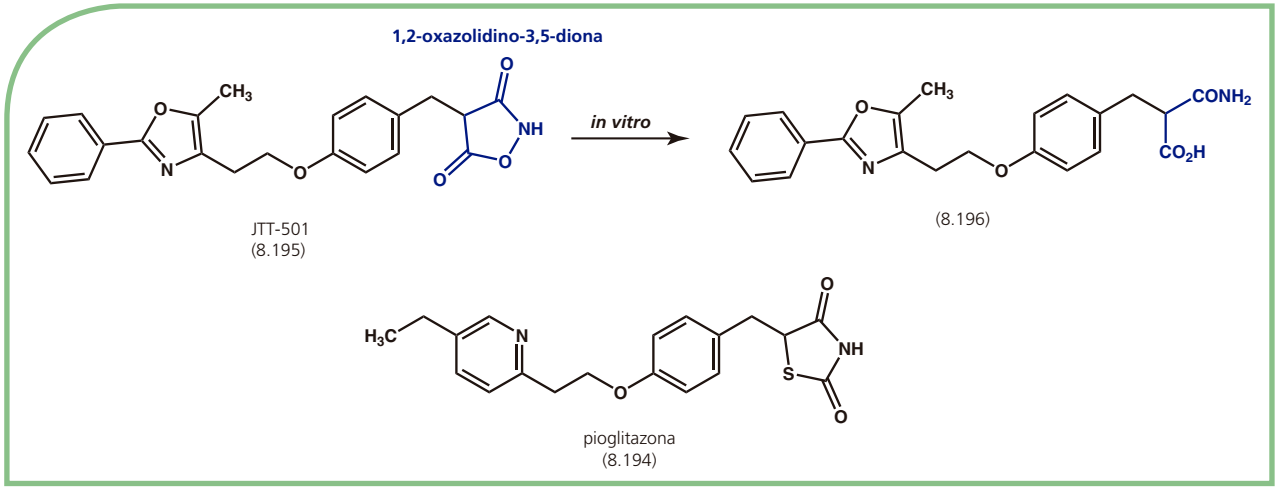


FIGURA **8.88** ▶ GÊNESE DO PROTÓTIPO (8.194) A PARTIR DA PIOGLITAZONA (8.193) E ESTRUTURA DO METABÓLITO ATIVO 8.195.

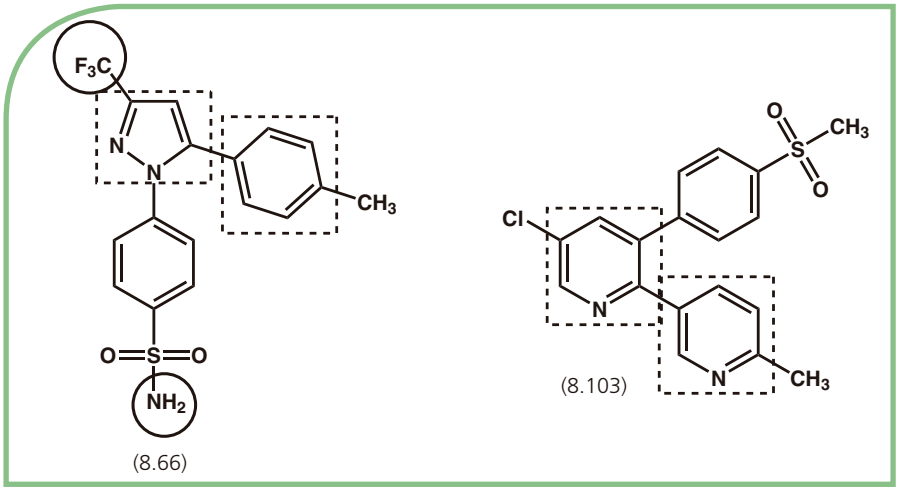


FIGURA **8.89** ▶ FÁRMACOS *ME-TOO* ANTI-INFLAMATÓRIOS: CELECOXIBE (8.66) E ETORICOXIBE (8.103), EVIDENCIANDO O QUIMIOTIPO "TERFENÍLICO" COMO PADRÃO DA SIMILARIDADE ESTRUTURAL ENTRE AMBOS.

tratégia eleita para identificar o motivo molecular representado pelo padrão terfenílico, presente nos inibidores de COX-2, nos quais o celecoxibe foi a molécula pioneira. Cabe mencionar que em 1990 pesquisadores da Dupont descreveram o derivado DuP-697 (8.197, Figura 8.90) como um novo agente com propriedades anti-inflamatórias, mas desprovido de efeitos gástricos. Curiosamente, à época, esta substância havia apresentado reduzida ação sobre a COX-1, única isoforma desta enzima conhecida então, em experimentos *in vitro*. Tais resultados conduziram os atônitos pesquisadores da Dupont a explicar os efeitos do DuP-697 como decorrentes da ausência de grupamentos funcionais ácidos e da natureza de sua estrutura química distinta dos fármacos AINEs inibidores de COX-1 conhecidos. Esta substância (8.197) pode ter inspirado os descobridores do celecoxibe (8.66) nos laboratórios Searle Monsanto (posteriormente Pharmacia e atualmente Pfizer), após o relato da existência da isoforma 2, em 1992, levando-os à identificação do protótipo (8.198, SC58125), no qual se observa total similaridade isostérica entre ambos os compostos, DuP-697 (8.197) e SC58125 (8.198) (Figura 8.90). O anel central tiofênico de DuP-697 foi substituído por um anel pirazólico em (8.198), e a aplicação de bioisosterismo clássico de grupos monovalentes explica a estrutura final de 8.198 (Figura 8.90). Esta substância (8.198) foi o protótipo do celecoxibe (8.66) e apre-

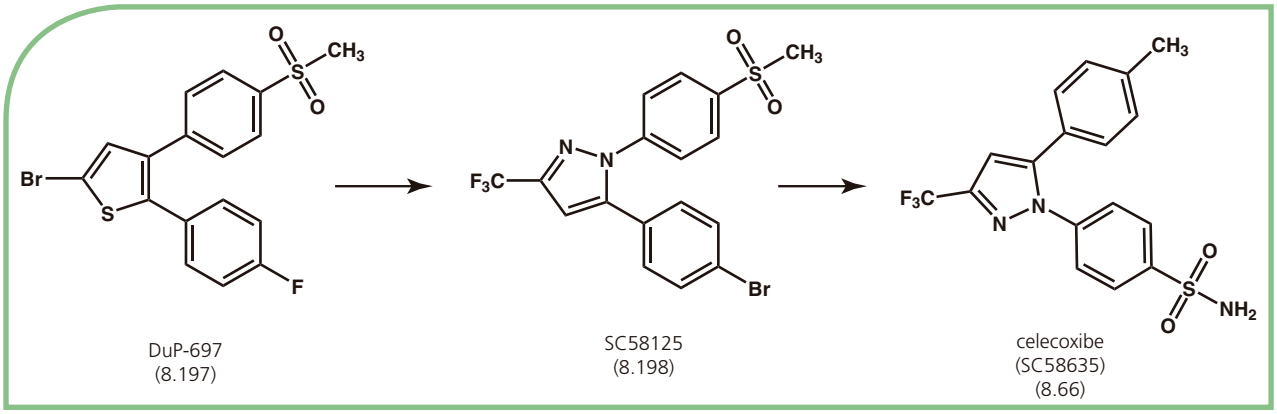


FIGURA **8.90** ▶ GÊNESE PROVÁVEL DO CELECOXIBE (8.66), PRIMEIRO INIBIDOR DE COX-2 LANÇADO NO MERCADO, A PARTIR DOS PROTÓTIPOS 8.197 E 8.198.

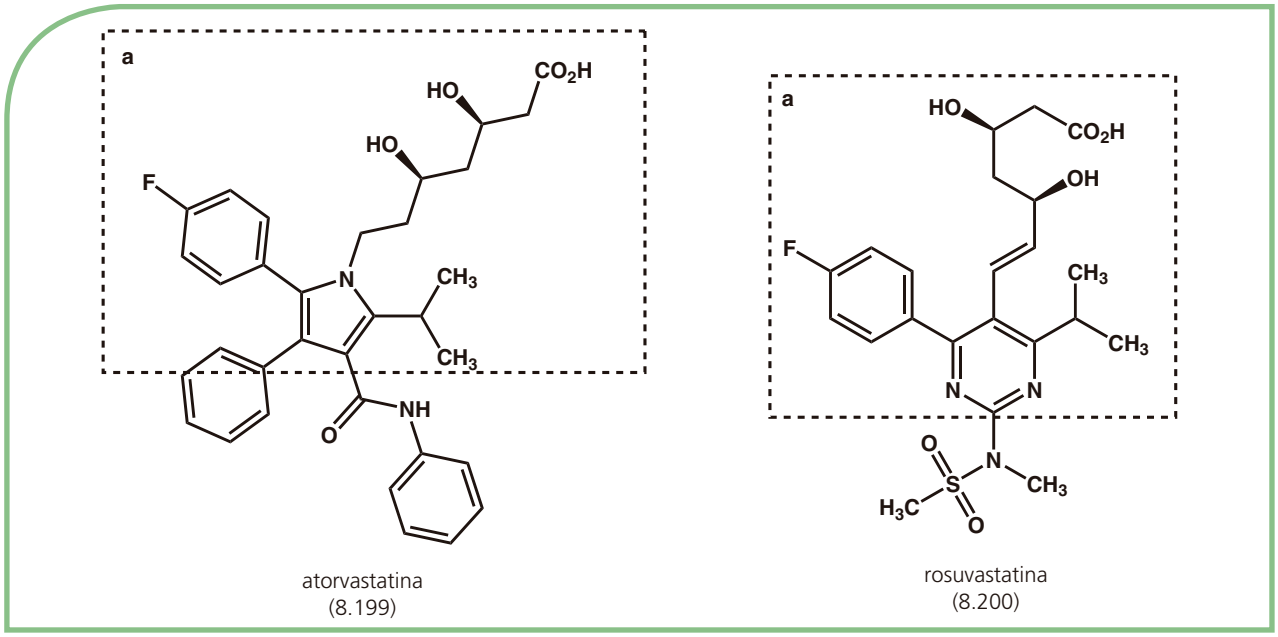
sentou uma vida-média na biofase de 220 horas, obrigando a troca isostérica do substituinte *para*-bromofenila do sistema terfenílico pelo isóstero *para*-metilfenila em 8.66, de maneira a adequar as propriedades farmacocinéticas deste fármaco. A Figura 8.90 ilustra a provável gênese estrutural do celecoxibe (8.66), que se inspirou no derivado terfenílico tiofênico DuP-697 (8.197), descoberto pelos laboratórios Dupont como agente anti-inflamatório não gastroirritante, em época anterior à descoberta da PGHS-2. Com a identificação desta isoforma, considerada induzida, este composto inspirou a obtenção do SC58125 (8.198) que, posteriormente, como mencionado, resultou no celecoxibe (8.66) (Figura 8.90).

FÁRMACOS "*ME-TOO*" ANTILIPÊMICOS

Estatinas são fármacos antilipêmicos utilizados no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção de doenças cardiovasculares. A comparação das estruturas de duas estatinas – a atorvastatina (8.199, Figura 8.91), comercializada pela Pfizer e primeiro lugar em vendas mundiais na história dos medicamentos entre todas as classes terapêuticas, atingindo a marca dos US$ 150 bilhões em faturamento ao longo do tempo de proteção patentária (1991-2011), e a rosuvastatina (8.200, Figura 8.91), lançada, em 2006, pela Astra Zeneca –, permite identificar um elevado índice de similaridade entre suas estruturas, que possuem, em comum, o fragmento **a** (Figura 8.91), com os anéis isostéricos pirrola em 8.199 e pirimidina em 8.200, identicamente funcionalizados respectivamente, com as subunidades ácido di-hidroxi-heptanoico, *para*-fluorfenila e o fragmento hidrofóbico *iso*-propila.

FÁRMACOS "*ME-TOO*" ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL

Na classe dos inibidores de fosfodiesterase 5 (PDE-5), fármacos com indicação para o tratamento da disfunção erétil, a sildenafila (8.201), autêntica inovação terapêutica, foi o primeiro fármaco a apresentar esta indicação, atuando por este mecanismo farmacológico. Poucos anos após, em 2005, surgiu a vardenafila (8.202, Figura 8.92), fruto de uma parceria Bayer-Glaxo Smith Klyne (GSK). A vardenafila originou-se de modificações bioisostéricas no protótipo sildenafila (8.201), baseadas na troca isostérica clássica de um átomo de carbono sp^2, em sistema heterocíclico, por um átomo de nitrogênio si-



atorvastatina (8.199)

rosuvastatina (8.200)

FIGURA **8.91** ▶ FÁRMACOS *ME-TOO* ANTILIPÊMICOS: ATORVASTATINA (8.199) E ROSUVASTATINA (8.200).

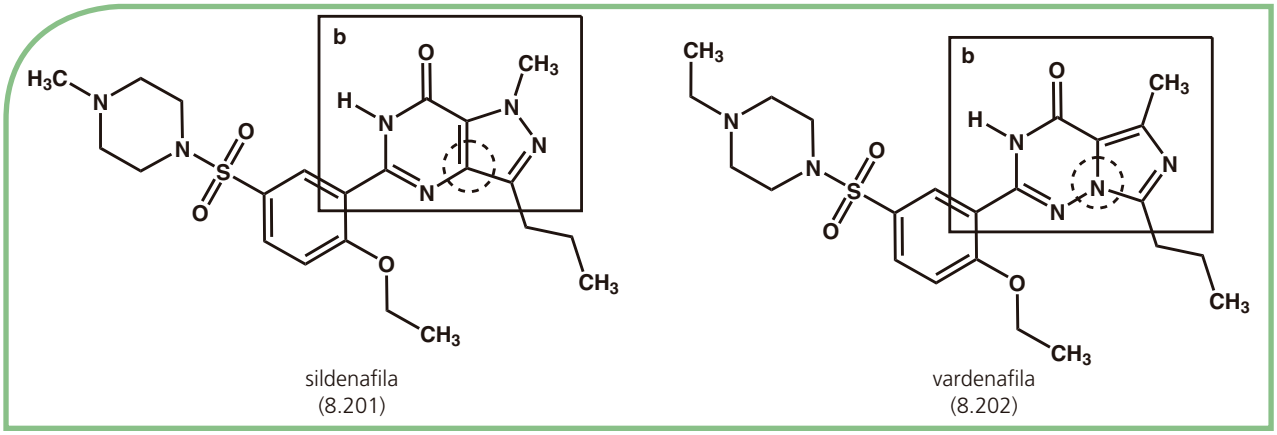


FIGURA **8.92** ▶ FÁRMACOS *ME-TOO* ANTIDISFUNÇÃO ERÉTIL: SILDENAFILA (8.201) E VARDENAFILA (8.202).

tuado na posição cabeça de ponte do sistema heterocíclico original (Figura 8.92). Apesar da enorme similaridade estrutural entre estes bioisósteros, a vardenafila (8.202), embora com potência similar ao protótipo perante PDE-5, apresentou uma relação de IC_{50} para a atividade inibitória PDE-6/PDE-5 de 160 vezes, enquanto o protótipo sildenafila (8.201) foi apenas sete vezes mais seletivo perante a isoforma 5. Alguns efeitos indesejáveis provocados pelo sildenafila, relativos a pertubações visuais, são atribuídos à sua ação inibitória residual perante a PDE-6. A comparação das duas estruturas químicas indica a presença da subunidade estrutural heterocíclica tetranitrogenada condensada isostérica **b**, correspondendo ao sistema pirazolo-pirimidina em (8.201) e ao isóstero clássico de anel imidazo-triazina em (8.202), como ilustra a Figura 8.92. Esta análise evidencia como única diferença estrutural a mais entre os dois fármacos a natureza do substituinte *N*-terminal do anel piperazínico, que é um grupo metila no sildenafila (8.201), e o homólogo superior etila na vardenafila (8.202) (Figura 8.92).

Os exemplos apresentados neste item, embora não sejam exaustivos, ilustram a importância da aplicação do bioisosterismo no desenho e no planejamento estrutural de novos fármacos *me-too,* representando uma tática de sucesso empregada pelas empresas farmacêuticas concorrentes em uma classe terapêutica de êxito mercadológico.

REFERÊNCIAS

1. Papadatos G, Brown N. In silico applications of bioisosterism in contemporary medicinal chemistry practice. WIREs Computational Molecular Science. 2013;3(4):339-54.

2. Brown N, editor. Bioisosteres in medicinal chemistry. Weinheim: Wiley-VCH; c2012.

3. Meanwell NA. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. J Med Chem. 2011;54(8):2529-91.

4. Langdon SR, Ertl P, Brown N. Bioisosteric replacement and scaffold hopping in lead generation and optimization. Mol Inform. 2010;29(5):366-85.

5. Lima LM, Barreiro EJ. Bioisosterism: an useful strategy for molecular modification and drug design. Curr Med Chem. 2005;12(1):23-49.

6. Olesen PH. The use of bioisosteric groups in lead optimization. Curr Opin Drug Discov Devel. 2001;4(4):471-8.

7. Patani GA, LaVoie EJ. Bioisosterism: a rational approach in drug design. Chem Rev. 1996;96(8):3147-76.

8. Burger A. Isosterism and bioisosterism in drug design. Prog Drug Res. 1991;37:287-371.

9. Lipinski CA. Bioisosterism in drug design. Annu Rep Med Chem. 1986;21:283-91.

10. Thornber CW. Isosterism and molecular modification in drug design. Chem Soc Rev. 1979;8:563-80.

11. Wermuth CG, Ganellin CR, Lindberg P, Mitscher LA. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC recommendations 1998). Pure Appl Chem. 1998;70:1129-43.

12. Langmuir I. Isomorphism, isosterism and covalence. J Am Chem Soc. 1919;41(10):1543-59.

13. Friedman HL. Influence of isosteric replacements upon biological activity. In: National Research Council. First symposium on chemical-biological correlation: May 26-27, 1950. Washington: The National Academies; 1951. p. 295-395.

14. Grimm HG. Über bau und grösse der nichtmetallhydride. Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie. 1925;31(9):474-80.

15. Grimm HG. The system of chemical compounds from the viewpoint of atom research, several problems of experimental research. Part I. Naturwissenschaften. 1929;17(27):535-40.

16. Grimm HG. On the systematic arrangement of chemical compounds from the perspective of research on atomic composition; and on some challenges in experimental chemistry. Naturwissenschaften. 1929;17(28):557-64.

17. Fischer J, Ganellin CR, editors. Analogue-based drug discovery. Weinheim: Wiley-VCH; c2006.

18. Larsen AA, Lish PM. A new bio-isostere: alkylsulphonamidophenethanolamines. Nature. 1964;203:1283-4.

19. McCurdy CR, Jones RM, Portoghese PS. Investigation of phenolic bioisosterism in opiates: 3-sulfonamido analogues of naltrexone and oxymorphone. Org Lett. 2000;2(6):819-21.

20. Lin P, Marino D, Lo JL, Yang YT, Cheng K, Smith RG, et al. 2-(3,5-Dimethylphenyl)tryptamine derivatives that bind to the GnRH receptor. Bioorg Med Chem Lett. 2001;11(8):1073-6.

21. Nicolaou I, Zika C, Demopoulos VJ. [1-(3,5-Difluoro-4-hydroxy-phenyl)-1H-pyrrol-3-yl] phenylmethanone as a bioisostere of a carboxylic acid aldose reductase inhibitor. J Med Chem. 2004;47(10):2706-9.

22. Soll RM, Lu T, Tomczuk B, Illig CR, Fedde C, Eisennagel S, et al. Amidinohydrazones as guanidine bioisosteres: application to a new class of potent, selective and orally bioavailable, non-amide-based small-molecule thrombin inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2000;10(1):1-4.

23. Merritt JE, Hallam TJ, Brown AM, Boyfield I, Cooper DG, Hickey DM, et al. Octimibate, a potent non-prostanoid inhibitor of platelet aggregation, acts via the prostacyclin receptor. Br J Pharmacol. 1991;102(1):251-9.

24. Seiler SM, Meanwell NA. BMY 42393, an orally active prostacyclin partial agonist of novel structure. Cardiovascular Drug Reviews. 1995;13(3):289-304.

25. Skuballa W, Vorbrüggen H. A new route to 6a-carbacyclins–synthesis of a stable, biologically potent prostacyclin analogue. Angew Chem Int Ed Engl. 1981;20(12):1046-8.

26. Skuballa W, Schillinger E, Stürzebecher CS, Vorbrüggen H. Synthesis of a new chemically and metabolically stable prostacyclin analogue with high and long-lasting oral activity. J Med Chem. 1986;29(3):313-5.

27. Kim KS, Kimball SD, Misra RN, Rawlins DB, Hunt JT, Xiao HY, et al. Discovery of aminothiazole inhibitors of cyclin-dependent kinase 2: Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and biological activities. J Med Chem. 2002;45(18):3905-27.

28. van Wijngaarden I, Kruse CG, van Hes R, van der Heyden JA, Tulp MT. 2-Phenylpyrroles as conformationally restricted benzamide analoguess. A new class of potential antipsychotics. 1. J Med Chem. 1987;30(11):2099-104.

29. Tacke R, Schmid T, Burschka C, Penka M, Surburg H. Syntheses, structures, and sensory characteristics of the perfume ingredient majantol and its analogs sila-majantol and germa-majantol: a study on C/Si/Ge bioisosterism. Organometallics. 2002;21(1):113-20.

30. Bom D, Curran DP, Kruszewski S, Zimmer SG, Thompson Strode J, Kohlhagen G, et al. The novel silatecan 7-tert-butyldimethylsilyl-10-hydroxycamptothecin displays high lipophilicity, improved human blood stability, and potent anticancer activity. J Med Chem. 2000;43(21):3970-80.

31. de Sá Alves FR, Barreiro EJ, Fraga CA. From nature to drug discovery: the indole scaffold as a 'privileged structure'. Mini Rev Med Chem. 2009;9(7):782-93.

32. Francisco MEY, Seltzman HH, Gilliam AF, Mitchell RA, Rider SL, Pertwee RG, et al. Synthesis and structure–activity relationships of amide and hydrazide analogues of the cannabinoid CB1 receptor antagonist N-(piperidinyl)- 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (SR141716). J Med Chem. 2002;45(13):2708-19.

33. Katoch-Rouse R, Pavlova OA, Caulder T, Hoffman AF, Mukhin AG, Horti AG. Synthesis, structure-activity relationship, and evaluation of SR141716 analogues: development of central cannabinoid receptor ligands with lower lipophilicity. J Med Chem. 2003;46(4):642-5.

34. Lange JH, van Stuivenberg HH, Coolen HK, Adolfs TJ, McCreary AC, Keizer HG, et al. Bioisosteric replacements of the pyrazole moiety of rimonabant: synthesis, biological properties, and molecular modeling investigations of thiazoles, triazoles, and imidazoles as potent and selective CB1 cannabinoid receptor antagonists. J Med Chem. 2005;48(6):1823-38.

35. Binder D, Hromatka O, Geissler F, Schmied K, Noe CR, Burri K, et al. Analogs and derivatives of tenoxicam. 1. Synthesis and antiinflammatory activities of analogues with different residues on the ring nitrogen and the amide nitrogen. J Med Chem. 1987;30(4):678-82.

36. Carty TJ, Marfat A, Masamune H. Modulation of arachidonic acid metabolism in the treatment of rheumatoid arthritis. Annu Rep Med Chem. 1988;23:181-9.

37. DiPasquale G, Rassaert C, Richter R, Welaj P, Gingold J, Singer R. Anti-inflammatory properties of isoxicam(4-hydroxy-2-methyl-N-[5-methyl-3-isoxolyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide]). Agents and Actions. 1975;5(3):256-63.

38. Blair JB, Marona-Lewicka D, Kanthasamy A, Lucaites VL, Nelson DL, Nichols DE. Thieno[3,2-b]- and thieno[2,3-*b*] pyrrole bioisosteric analogues of the hallucinogen and serotonin agonist *N,N*-dimethyltryptamine. J Med Chem. 1999;42(6):1106-11.

39. Almansa C, Arriba AF, Cavalcanti FL, Gomez LA, Miralles A, Merlos M, et al. Synthesis and SAR of a new series of COX-2-selective inhibitors: pyrazolo[1,5-alpha] pyrimidines. J Med Chem. 2001;44(3);350-61.

40. Contreras JM, Rival YM, Chayer S, Bourguignon JJ, Wermuth CG. Aminopyridazines as acetylcholinesterase inhibitors. J Med Chem. 1999;42(4):730-41.

41. Chen X, Wang W. The use of bioisosteric groups in lead optimization. Annu Rep Med Chem. 2003;38:333-46.

42. Dias LR, Freitas AC, Barreiro EJ, Goins DK, Nanayakkara D, McChesney JD. Synthesis and biological activity of new potential antimalarial: 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives. Boll Chim Farm. 2000;139(1):14-20.

43. Lima PC, Avery MA, Tekwani BL, de Alves HM, Barreiro EJ, Fraga CA. Synthesis and biological evaluation of new imidazo[1,2-a] pyridine derivatives designed as mefloquine analogue. Farmaco. 2002;57(10):825-32.

44. Barreiro EJ, Câmara CA, Verli H, Brazil-Más L, Castro NG, Cintra WM, et al. Design, synthesis, and pharmacological profile of novel fused pyrazolo[4,3-d]pyridine and pyrazolo[3,4-b][1,8]naphthyridine isosteres: a new class of potent and selective acetylcholinesterase inhibitors. J Med Chem. 2003;46(7):1144-52.

45. Tschäpe JA, Hartmann T. Therapeutic perspectives in Alzheimer's disease. Recent Pat CNS Drug Discov. 2006;1(1):119-27.

46. Fraga CA, Barreiro EJ. Medicinal chemistry of N-acylhydrazones: new lead-compounds of analgesic, antiinflammatory and antithrombotic drugs. Curr Med Chem. 2006;13(2):167-98.

47. Duarte CD, Barreiro EJ, Fraga CA. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. Mini Rev Med Chem. 2007;7(11):1108-19.

48. Himmel DM, Sarafianos SG, Dharmasena S, Hossain MM, McCoy-Simandle K, Ilina T, et al. HIV-1 reverse transcriptase structure with RNase H inhibitor dihydroxy benzoyl naphtyl hydrazone bound at a novel site. ACS Chem Biol. 2006;1(11):702-12.

49. Min DH, Tang WJ, Mrksich M. Chemical screening by mass spectrometry to identify inhibitors of anthrax lethal factor. Nat Biotechnol. 2004;22(6):717-23.

50. Zuercher WJ, Gaillard S, Orband-Miller LA, Chao EY, Shearer BG, Jones DG, et al. Identification and structure-activity relationship of phenolic acyl hydrazones as selective agonists for the estrogen-related orphan nuclear receptors ERRbeta and ER-Rgamma. J Med Chem. 2005;48(9):3107-9.

51. Sinha N, Jain S, Tilekar A, Upadhayaya RS, Kishore N, Jana GH, et al. Synthesis of isonicotinic acid N-arylidene-N-[2-oxo-2-(4-aryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-hydrazides as antituberculosis agents. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(6):1573-6.

52. Lacerda RB, Silva LL, Lima CKF, Miguez E, Miranda ALP, Laufer SA, et al. Discovery of novel orally active anti-inflammatory N-phenylpyrazolyl-N-glycinyl-hydrazone derivatives that inhibit TNF-α production. PLoS One. 2012:e46925.

53. Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(5):401-16.

54. Schwab JM, Serhan CN. Lipoxins and new lipid mediators in the resolution of inflammation. Curr Opin Pharmacol. 2006;6(4):414-20.

55. Stennicke HR, Ryan CA, Salvesen GS. Reprieval from execution: the molecular basis of caspase inhibition. Trends Biochem Sci. 2002;27(2):94-101.

56. Chen YH, Zhang YH, Zhang HJ, Liu DZ, Gu M, Li JY, et al. Design, synthesis and biological evaluation of isoquinoline-1,3,4-trione derivatives as potent caspase-3 inhibitors. J Med Chem. 2006;49(5):1613-23.

57. O'Neill LA. Targeting signal transduction as a strategy to treat inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(7):549-63.

58. Fukushima M. Biological activities and mechanisms of action of PGJ2 and related compounds: an update. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1992;47(1):1-12.

59. Sternbach DD. Modulators of peroxisome proligerator-activated receptors (PPARs). Annu Rep Med Chem. 2003;38:71-80.

60. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. J Med Chem. 2000;43(4):527-50.

61. Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF-alpha therapies: the next generation. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(9):736-46.

62. Kumar S, Boehm J, Lee JC. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(9):717-26.

63. Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D, et al. A protein kinase involved in the regulation of antiinflammatory cytokine biosynthesis. Nature. 1994;372(6508):739-46.

64. Spina D. The potential of PDE4 inhibitors in respiratory disease. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004;3(3):231-6.

65. Gavaldà A, Roberts RS. Phosphodiesterase-4 inhibitors: a review of current developments (2010 – 2012). Expert Opin Ther Pat. 2013;23(8):997-1016.

66. Tamayo N, Liao L, Goldberg M, Powers D, Tudor YY, Yu V, et al. Design and synthesis of potent pyridazine inhibitors of p38 MAP kinase. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(9):2409-13.

67. Sperandio da Silva GM, Lima LM, Fraga CA, Sant'Anna CM, Barreiro EJ. The molecular basis for coxib inhibition of p38alpha MAP kinase. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(15):3506-9.

68. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Docter S, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl] benze nesulfonamide (SC-58635, celecoxib). J Med Chem. 1997;40(9):1347-65.

69. Prasit P, Wang Z, Brideau C, Chan CC, Charleson S, Cromlish W, et al. The discovery of rofecoxib, [MK 966, Vioxx, 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone], an orally active cyclooxygenase-2-inhibitor. Bioorg Med Chem Lett. 1999;9(13):1773-8.

70. Talley JJ, Brown DL, Carter JS, Graneto MJ, Koboldt CM, Masferrer JL, et al. 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]- benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. J Med Chem. 2000;43(5):775-7.

71. Friesen RW, Brideau C, Chan CC, Charleson S, Deschênes D, Dubé D, et al. 2-Pyridinyl-3-(4-methylsulfonyl)phenylpyridines: selective and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 1998;8(19):2777-82.

72. Marshall PJ, Berry JC, Wasvary J, van Duzer J, Du Z, Scott G, et al. The in vitro and in vivo selectivity of COX189, a new and highly selective inhibitor of COX-2. Ann Rheum Dis. 2002;61 (Suppl.):I259. Abstr. SAT0013.

73. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med. 2005;352(11):1092-102.

74. Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. J Med Chem. 2007;50(7):1425-41.

75. Hinz B, Brune K. Cyclooxigenase-2-10 years later. J Pharmacol Exp Ther. 2002;300(2):367-75.

76. Klein T, Nüsing RM, Wiesenberg-Boettcher I, Ullrich V. Mechanistic studies on the selective inhibition of cyclooxygenase-2 by indanone derivatives. Biochem Pharmacol. 1996;51(3):285-90.

77. Lages AS, Silva KC, Miranda AL, Fraga CA, Barreiro EJ. Synthesis and pharmacological evaluation of new flosulide analogues, synthesized from natural safrole. Bioorg Med Chem Lett. 1998;8(2):183-8.

78. Lages AS, Romeiro NC, Fraga CAM, Barreiro EJ. Inibidores seletivos de prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2): nova estratégia para o tratamento da inflamação. Quím Nova. 1998;21(6):761-71.

79. Barreiro EJ, Fraga CAM. A utilização do safrol, principal componente químico do óleo de sassafrás, na síntese de substancias bioativas na cascata do ácido araquidônico: anti-inflamatórios, analgésicos e anti-trombóticos. Quím Nova. 1999;22(5):744-59.

80. Costa PRR. Safrol e eugenol: estudo da reatividade química e uso em síntese de produtos naturais biologicamente ativos e seus derivados. Quím Nova. 2000;23(3):357-69.

81. Khanapure SP, Garvey DS, Young DV, Ezawa M, Earl RA, Gaston RD, et al. Synthesis and structure-activity relationship of novel, highly potent metharyl and methcycloalkyl cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors. J Med Chem. 2003;46(25):5484-504.

82. Jenner P, Marsden CD. Substituted benzamide drugs as selective neuroleptic agents. Neuropharmacology. 1981;20(12B):1285-93.

83. Jenner P, Clow A, Reavill C, Theodoru A, Marsden CD. Stereoselective actions of substituted banzamide drugs on cerebral dopamine mechanisms. J Pharm Pharmacol. 1980;32:39-44.

84. Florvall L, Ogren SO. Potential neuroleptic agents. 2,6-Dialkoxybenzamide derivatives with potent dopamine receptor blocking activities. J Med Chem. 1982;25(11):1280-6.

85. Norman MH, Kelley JL, Hollingsworth EB. Conformationally restricted analogues of remoxipride a potential antipsychotic agents. J Med Chem. 1993;36(22):3417-23.

86. Aizenberg D, Gur S, Zemishlany Z, Granek M, Jeczmien P, Weizman A. Mianserin, a 5-HT2a/2c and alpha 2 antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. Clin Neuropharmacol. 1997;20(3):210-4.

87. King FD. Bioisosteres, conformational restrictio, and pro-drugs: case history: an example of a conformational restriction approach. In: King FD, editor. Medicinal chemistry: principles and practice. Cambridge: Royal Society of Chemistry, c1994. p. 206-25.

88. Michalson ET, Szmuszkovicz J. Medicinal agents incorporating the 1,2-diamine functionality. Prog Drug Res. 1989;33:135-49.

89. Humber LG. Etodolac: the chemistry, pharmacology, metabolic disposition, and clinical profile of a novel anti-inflammatory pyranocarboxylic acid. Med Res Rev. 1987;7(1):1-28.

90. Katz AH, Demerson CA, Shaw CC, Asselin AA, Humber LG, Conway KM, et al. Synthesis and analgesic activity of pemedolac (cis-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-4-(phenylmethyl) pyrano[3,4-b]ind ole-1-acetic acid). J Med Chem. 1988;31(6):1244-50.

91. Silva EF, Barreiro EJ. The Synthesis and antiinflammatory activity of 1-alkyl-isochroman-1-yl acetic acids derivatives. J Braz Chem Soc. 1993;4(1):40-4.

92. King FD, Brown AM, Gaster LM, Kaumann AJ, Medhurst AD, Parker SG, et al. (+/−) 3-Amino-6-carboxamido-,1,2,3,4-tetrahydrocarbazole: a conformationally restricted analog of 5-carboxamidetryptamine with selectivity for the serotonin 5-HT1D receptor. J Med Chem. 1993;36(13):1918-9.

93. Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamanee N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. J Clin Pharm Ther. 2005;30(6):521-32.

94. Mewshaw RE1, Zhao R, Shi X, Marquis K, Brennan JA, Mazandarani H, et al. New generation dopaminergic agents. Part 8: heterocyclic bioisosteres that exploit the 7-OH-2-(aminomethyl)chroman D(2) template. Bioorg Med Chem Lett. 2002;12(3):271-4.

95. Peçanha EP, Fraga CAM, Barreiro EJ, Braga MFM, Pereira EFR, Albuquerque EX. Synthesis and pharmacological evaluation of a new 2-azabicyclo[3.3.0]octane derivative. J Braz Chem Soc. 2001;12(3):408-12.

96. Poudrel JM, Hullot P, Vidal JP, Girard JP, Rossi JC, Muller A, et al. Synthesis and structure-activity relationships of new 1,3-disubstituted cyclohexanes as structurally rigid leukotriene B(4) receptor antagonists. J Med Chem. 1999;42(26):5289-310.

97. Shim JY, Welsh WJ, Cartier E, Edwards JL, Howlett AC. Molecular interaction of the antagonist *N*-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl- 1H-pyrazole-3-carboxamide with the CB1 cannabinoid receptor. J Med Chem. 2002;45(7):1447-59.

98. Edwards EI, Epton R, Marr G. Organometallic derivatives of penicillins and cephalosporins a new class of semi-synthetic antibiotics. J Organomet Chem. 1975;85(2):C23-5.

99. Jaouen G, Top S, Vessières A, Leclercq G, McGlinchey MJ. The first organometallic selective estrogen receptor modulators (SERMs) and their relevance to breast cancer. Curr Med Chem. 2004;11(18):2505-17.

100. North PC, Oxford AW, Fenuk W, Humphrey PPA, Connor HE. Migraine therapy: from serotonin to sumatriptan. In: King FD, editor. Medicinal chemistry: principles and practice. Cambridge: Royal Society of Chemistry, c1994. p. 265-77.

101. Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Bigal ME. Naratriptan in the preventive treatment of refractory transformed migraine: a prospective pilot study. Headache. 2005;45(10):1400-6.

102. Connor HE, O'Shaughnessy CT, Feniuk W, Perren MJ, North PC, Oxford AW, et al. GR85548: a potent selective agonist for the Intracranial vascular 5-HT1 receptor. Br J Pharmacol. 1993;108 Suppl. S1:P99.

103. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. Headache. 2004;44(7):669-73.

104. Street LJ1, Baker R, Davey WB, Guiblin AR, Jelley RA, Reeve AJ, et al. Synthesis and serotonergic activity of N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamine and analogues: Potent agonists for 5-HT1D receptors. J Med Chem. 1995;38(10):1799-810.

105. Sheridan RP. The most common chemical replacements in drug-like compounds. J Chem Inf Comput Sci. 2002;42(1):103-8.

106. Accelrys. Case studies by Accelrys scientists [Internet]. San Diego: Accelrys; [2014] [capturado em 20 fev. 2014]. Disponível em: http://accelrys.com/resource-center/case-studies/archive/accelrys.html.

107. Bradshaw J, Brittain RT, Clitherow JW, Daly MJ, Jack D, Price BJ, et al. Ranitidine (AH 19065): a new potent, selective histamine H2-receptor antagonist [proceedings]. Br J Pharmacol. 1979;66(3):464P.

108. Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. Life Sci. 1995;57(5):411-41.

109. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004;351(11):1106-18.

110. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. Trends Pharmacol Sci. 2004;25(6):331-6.

111. Shibata T, Matsui K, Yonemori F, Wakitani K. JTT-501, a novel oral antidiabetic agent, improves insulin resistance in genetic and non-genetic insulin-resistant models. Br J Pharmacol. 1998;125(8):1744-50.

LEITURA SUPLEMENTAR

Ballatore C, Huryn DM, Smith AB 3rd. Carboxylic acid (bio)isosteres in drug design. Chem Med Chem. 2013;8(3):385-95.

Brown N (editor). Bioisosteres in medicinal chemistry. Verlag: Wiley; 2012. v.54.

Garattini S. Are me-too drugs justified? J Nephrol. 1997;10:283-94.

Hamada Y, Kiso Y. The application of bioisosteres in drug design for novel drug discovery: focusing on acid protease inhibitors. Expert Opin Drug Discov. 2012;7(10):903-22.

Krier M, Hutter MC. Bioisosteric similarity of molecules based on structural alignment and observed chemical replacements in drugs. J Chem Inf Model. 2009;49(5):1280-97.

Lee TH. "Me-too" products – friend or foe? N Engl J Med. 2004;350(3):211-2.

Lima LM, Barreiro EJ. Bioisostevism: a useful strategy for molecular modification and drug design. Curr Med Chem. 2005;12:23-49.

Poulie CB, Bunch L. Heterocycles as nonclassical bioisosteres of α-amino acids. Chem Med Chem. 2013;8(2):205-15.

Rye CS, Baell JB. Phosphate isosteres in medicinal chemistry. Curr Med Chem. 2005;12:3127-41.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

9

A ESTRATÉGIA DA HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NO PLANEJAMENTO, DESENHO E MODIFICAÇÃO MOLECULAR DE LIGANTES E PROTÓTIPOS

Entre as estratégias úteis ao químico medicinal para o planejamento, desenho e modificação molecular de ligantes e compostos-protótipos, a *hibridação molecular* tem sido largamente empregada, com sucesso.

Essa estratégia de desenho molecular compreende a reunião de características estruturais de dois compostos bioativos distintos, em uma única nova estrutura, originando uma nova substância, que poderá apresentar as atividades de ambas as estruturas originais, em uma única molécula. Neste caso, a *hibridação molecular* permite o desenho molecular de um novo composto híbrido, que pode ser denominado *dual*, *misto* ou *duplo* em termos das suas propriedades farmacológicas, e que poderá representar uma inovação terapêutica atraente para o tratamento de determinadas fisiopatologias de etiologia multifatoriais.[1]

A atividade *dual* obtida pode ser desejada em inibidores de duas enzimas distintas, envolvidas com uma mesma fisiopatologia, caracterizando um duplo inibidor, ou pode estar relacionada ao antagonismo ou agonismo de dois biorreceptores diferentes, ou ainda conjugar ambas as situações, tratando-se de um composto com propriedades inibidoras de uma determinada enzima e, simultaneamente, agonistas ou antagonistas de um determinado biorreceptor.

Quando se desenha ou se planeja e se obtém um novo composto pela completa reunião estrutural de duas substâncias bioativas ou dois fármacos, tem-se uma nova molécula com as propriedades farmacológicas de cada uma daquelas substâncias de origem, denominadas *gêmeas*. Na maioria desses casos, a reunião das duas substâncias originais se dá por meio de formação de uma ligação covalente biolábil, capaz de liberar *in vivo* ambas as substâncias de origem, caracterizando-se como uma estratégia distinta da *hibridação molecular*.[2]

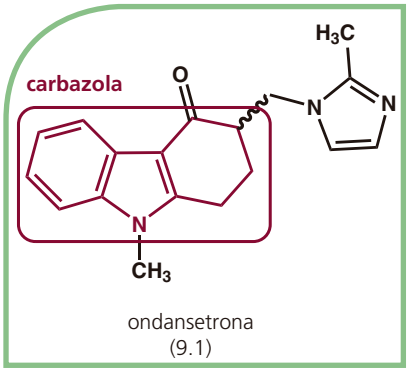
Neste capítulo, estudaremos a *hibridação molecular* como uma estratégia de planejamento, desenho ou modificação estrutural, inspirada em dois compostos-protótipos originais, conjugando elementos estruturais farmacofóricos de cada um, de forma a obter novos padrões estruturais, originais, capazes de representarem novos candidatos a compostos-protótipos com novo perfil de propriedades farmacológicas.[3]

A HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NA GÊNESE DE ANTAGONISTAS SEROTONINÉRGICOS 5-HT$_3$

A aplicação da *hibridação molecular* explica a gênese estrutural da ondansetrona (9.1, Figura 9.1), derivado carbazolônico funcionalizado, descoberto pelos laboratórios GlaxoSmith-Kline (GSK), em 1987, e lançado no mercado em novembro de 1996, após aprovação pela agência regulatória norte-americana Food and Drug Administration (FDA), sendo comercializado com o nome Zofran®. Este fármaco possui importantes propriedades antieméticas, atuando como antagonista seletivo de receptores serotoninérgicos do subtipo 5-HT$_3$.[4] Seu efeito antiemético tem indicação terapêutica para controlar náusea e vômito pós-operatório ou induzido por determinados tipos de medicamentos quimioterápicos. Sua patente venceu em 2013, sendo disponível como fármaco genérico desde então.

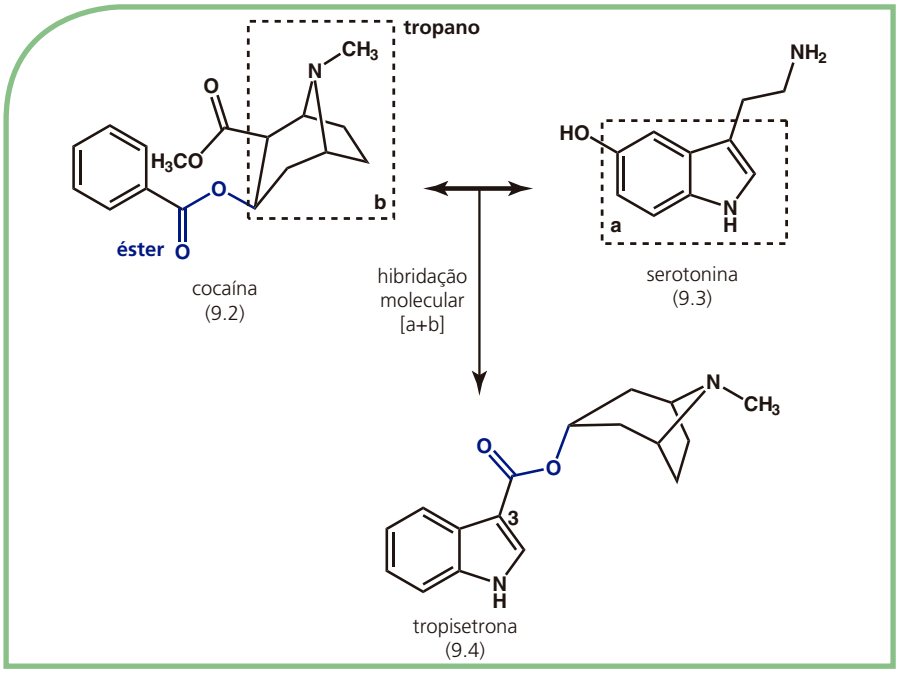
A gênese da ondansetrona (9.1) foi baseada em modificações estruturais do protótipo tropisetrona (9.4, Figura 9.2). Este fármaco (9.4) foi desenhado a partir da *hibridação molecular* entre os protótipos cocaína (9.2) e serotonina (9.3), incluindo em uma terceira estrutura, original, o núcleo indólico de 9.3 com o sistema bicíclico aza-[3.2.1]-octano do alcaloide tropânico (9.2), preservando a função éster presente na cocaína (9.2) (Figura 9.2). Esta *hibridação molecular* levou ao desenho de um novo composto-protótipo de antagonistas de receptores 5-HT$_3$, a tropisetrona (9.4), desenvolvido nos laboratórios Sandoz, em 1983,[4] que apresentou acentuada propriedade antiemética.

A tropisetrona (9.4, ICS-205,930) foi a precursora da granisetrona (9.5), obtido, posteriormente, por King e colaboradores[5] nos laboratórios Beecham, Inglaterra, em 1986, originado por duas substituições isostéricas do protótipo original 9.4. Essas trocas isostéricas envolveram o anel indólico de 9.4 pelo sistema indazólico de 9.5 e da função éster do primeiro por um grupamento amida no segundo (Figura 9.3). O novo derivado ativo 9.5 apresentou uma vida-média na biofase superior ao protótipo inicial, tropisetrona (9.4), em função da menor presença de amidases, responsáveis pela hidrólise de derivados amídicos no plasma, em relação às esterases, enzimas capazes de hidrolisar, de maneira eficiente, ésteres.



ondansetrona
(9.1)

FIGURA 9.1 ► ESTRUTURA QUÍMICA DO ONDANSETRONA (9.1).



cocaína
(9.2)

serotonina
(9.3)

tropisetrona
(9.4)

FIGURA 9.2 ► HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NA GÊNESE DA TROPISETRONA (9.4), PROTÓTIPO DA ONDANSETRONA (9.1).

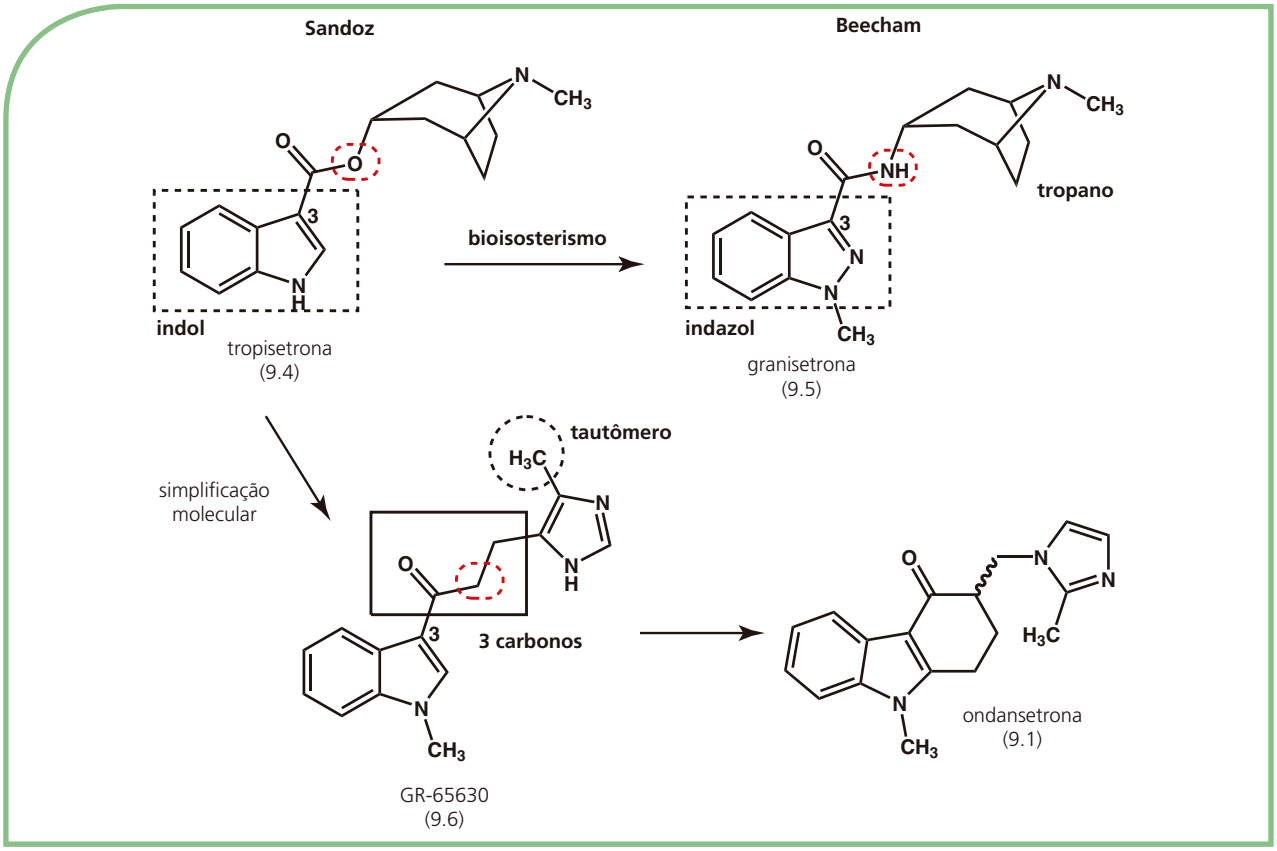


FIGURA **9.3** ▶ GÊNESE DA ONDANSETRONA (9.1) A PARTIR DO PROTÓTIPO GR-65630 (9.6), ORIGINADO POR MODIFICAÇÕES NA TROPISETRONA (9.4).

Posteriormente, nos laboratórios GSK, o sistema tropânico presente na grandisetrona (9.5) e tropisetrona (9.4) foi substituído por subunidades monocíclicas saturadas e anéis aza-aromáticos, como o sistema 5-(4-metil)-imidazólico, originando o GR-65630 (9.6, Figura 9.3). O novo derivado 9.6, que preserva em sua estrutura a carbonila do tipo benzílica, substituindo o C-3 do anel indólico, correspondendo à mesma posição da carbonila do éster da tropisetrona (9.4) (Figura 9.3), mostrou-se muito ativo. Ademais, esse novo composto 9.6, possui uma unidade espaçadora de três átomos de carbono entre os dois anéis aromáticos, mantendo uma distância entre o átomo de nitrogênio do anel heterocíclico terminal e a posição C-3 do anel indólico *N*-metilado similar àquela observada entre o sítio básico do sistema tropano e C-3 do anel indólico do protótipo tropisetron (9.4, Figura 9.4).

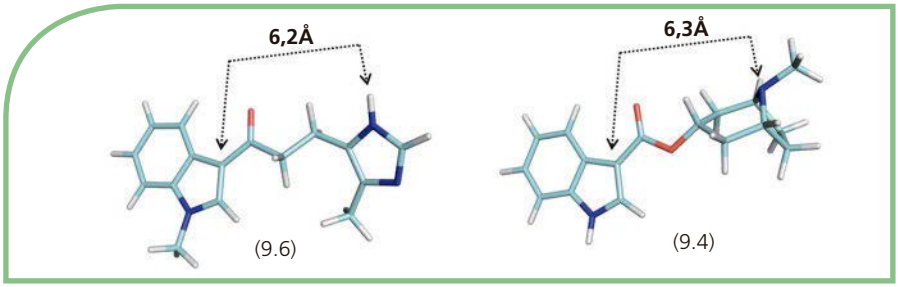


FIGURA **9.4** ▶ ESTRUTURA MINIMIZADA DO GR-65630 (9.6) E DO HÍBRIDO TROPISETRONA (9.4).

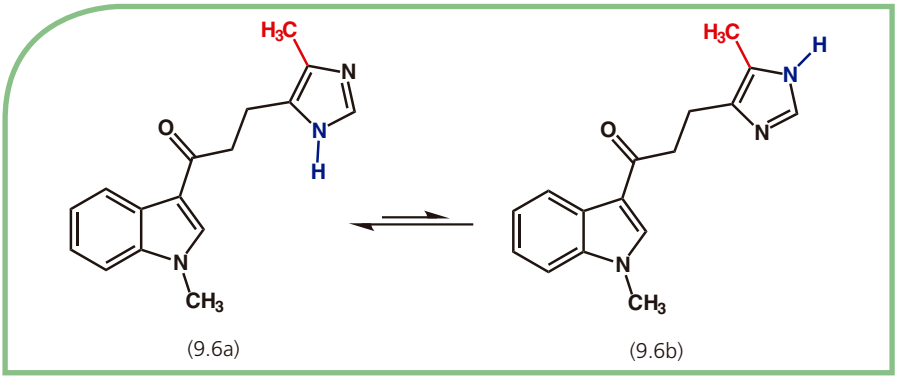


FIGURA **9.5** ▶ FORMAS TAUTOMÉRICAS DO DERIVADO GR65630 (9.6).

A introdução do grupamento metila no anel imidazólico do derivado GR65630 (9.6) contribui para a redução do equilíbrio tautomérico típico do anel imidazola, ilustrado na Figura 9.5, fixando o tautômero mais estável 9.6a.[6,7]

Finalmente, a ondansetrona (9.1, Figura 9.3) foi planejada pela aplicação da estratégia de *anelação molecular** como forma de restringir a flexibilidade da cadeia carbonilada, contribuindo para o aumento da seletividade sobre os receptores 5-HT_3.[8] Do mesmo modo, modificou-se na ondansetrona (9.1) o padrão de substituição do sistema imidazólico terminal, eliminando a possibilidade de tautomeria, sendo este fármaco indicado como antiemético no controle dos efeitos colaterais provocados pelo uso de oncolíticos.

* Essa tática de modificação estrutural será estudada no Capítulo 10.

Posteriores modificações estruturais introduzidas na ondansetrona (9.1), buscando proteger o sistema indólico de eventuais oxidações metabólicas, conduziram ao desenho da cilansetrona (9.7; Figura 9.6),[9] que se mostrou 10 vezes mais ativo que o protótipo inicial sobre os receptores 5-HT_3.

Desde 1991, vem sendo estudado o emprego de antagonistas deste subtipo de receptores como potencial agente para o controle da dependência química, inclusive em cocainômanos.[10]

O novo derivado tiazólico (9.8; Figura 9.7) foi descoberto nos laboratórios da Pfizer em Groton, EUA, como um novo antagonista de receptores $5HT_3$ para emprego no tratamento de enxaquecas crônicas. O seu planejamento estrutural originou-se no protótipo GR-65630 (9.6, Figura 9.7),[11] visando a aprimorar a biodisponibilidade dessa classe de antagonistas seletivos de receptores serotoninérgicos, aplicando, também, a tática de restrição conformacional da cadeia carbonilada de GR65630 (9.6). A restrição conformacional foi conseguida pela inclusão do anel aromático tiazólico na posição C-3 do núcleo indólico de GR-65630 (9.6) de forma a mimetizar fragmento 3-acil-indol de 9.6 (**a**, Figura 9.7),

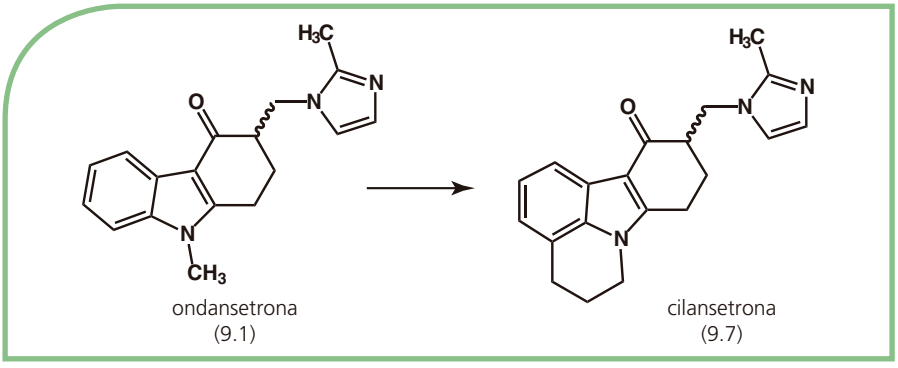
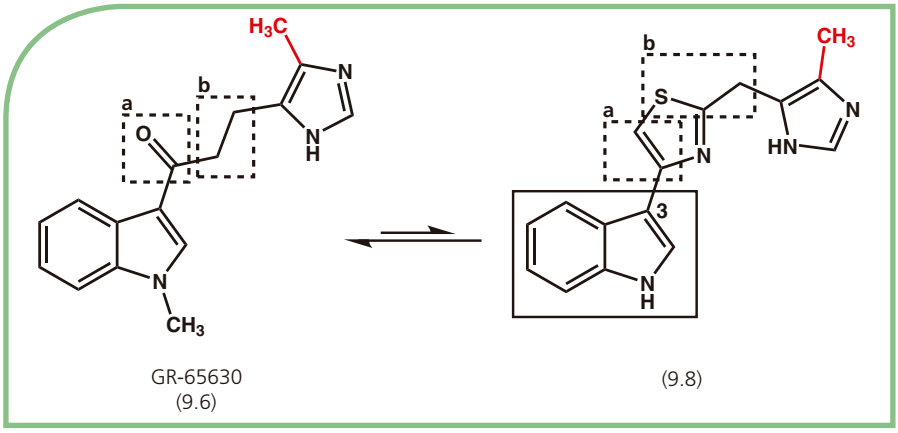


FIGURA **9.6** ▶ DESENHO DA CILANSETRONA (9.7) A PARTIR DO PROTÓTIPO ONDANSETRONA (9.1).



GR-65630 (9.6) (9.8)

FIGURA 9.7 ▶ GÊNESE DO DERIVADO TIAZÓLICO (9.8) A PARTIR DO PROTÓTIPO GR-65630 (9.6).

internalizando, simultaneamente, neste novo anel heterocíclico introduzido, a subunidade espaçadora C_2 (**b**, Figura 9.7), responsável pela liberdade conformacional de GR-65630 (9.6). Essas modificações moleculares culminaram com o derivado indólico bis-heterocíclico (9.8), mais conformacionalmente restrito que seu protótipo 9.6 (Figuras 9.7 e 9.8).

A modesta atividade demonstrada pelo composto 9.8 motivou a substituição do seu anel indólico por um padrão *orto*-metoxifenila, levando ao derivado estruturalmente simplificado (9.9, Figura 9.9).[11] Estudos conformacionais nesta substância evidenciaram que a presença do grupamento *orto*-metoxila determinava uma conformação predominante, energeticamente favorecida, na qual o grupamento *orto*-metoxila mantinha-se estericamente distante dos heteroátomos do anel tiazólico central (Figura 9.9).

Essa preferência conformacional foi mantida no análogo quinolínico 9.10 (Figura 9.10), sintetizado com este sistema aza-heterocíclico em substituição ao anel *orto*-metoxifenila, respeitando a localização dos *N*-heteroátomos, o que determinou que o anel quinolínico em 9.10 fosse substituído em C-8 (Figura 9.10).

A investigação do equilíbrio tautomérico do sistema imidazólico terminal de 9.8, 9.9 e 9.10 evidenciou para todos estes compostos a predominância do tautômero N_1, atribuída ao efeito do substituinte metila em C-5 deste núcleo (Figura 9.10).

A modificação molecular subsequente que levou ao derivado 9.11 (Figura 9.11) foi motivada pela observação de que os efeitos conformacionais introduzidos pelo substituinte *orto*-fenila ligado ao núcleo tiazólico central de 9.9 foram extremamente benéficos à atividade antagonista 5-HT_3 desejada. Assim, a substituição da *orto*-metoxila de 9.9 por

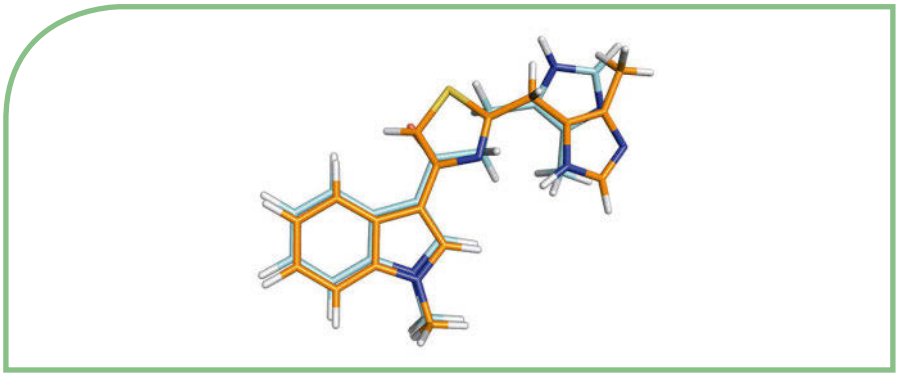


FIGURA 9.8 ▶ SOBREPOSIÇÃO DO COMPOSTO GR-65630 (9.6) (AZUL) E DO DERIVADO TIAZÓLICO (9.8) (LARANJA) (PYMOL 1.4).

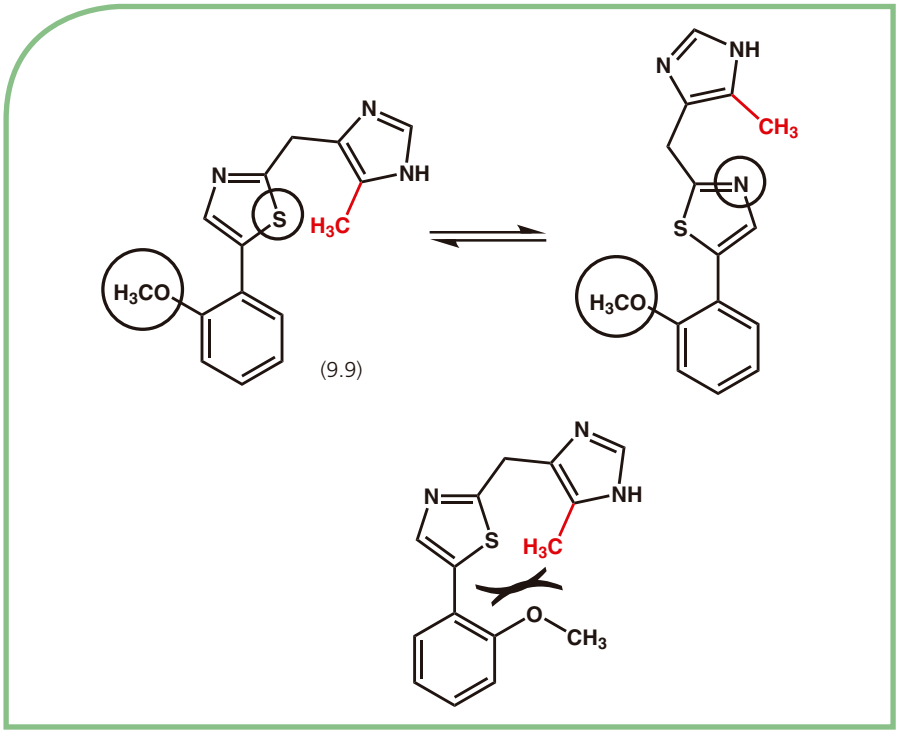


FIGURA **9.9** ▶ INFLUÊNCIA DO EFEITO-*ORTO* DA UNIDADE *ORTO*-METOXIFENILA NA CONFORMAÇÃO DO DERIVADO TIAZÓLICO **9.9**.

um átomo mais eletronegativo, *orto*-flúor, foi realizada, levando à obtenção do derivado 9.11 (Figura 9.11). A análise conformacional deste composto (9.11) indicou que o efeito eletrônico do flúor em *orto* provocava a descoplanarização dos anéis aromáticos vizinhos, potencializando a atividade e a seletividade pelos receptores 5-HT_3 (Figura 9.11).

O composto 9.11 mantém o mesmo comportamento tautomérico no sistema imidazólico, com predominância do isomêro N_1 (Figura 9.12). Nesta conformação, esse derivado (9.11) possui a distância ideal (**a**, Figura 9.12) entre os dois átomos de nitrogênio heterocíclicos do anel imidazólico (*N-3*) e tiazólico central, necessária ao reconhecimento pelos sítios S_1 e S_2 dos receptores 5-HT_3 (Figura 9.12).

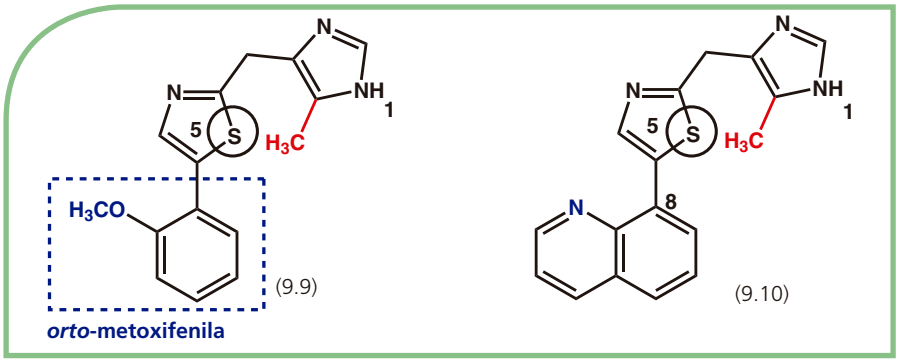


FIGURA **9.10** ▶ ESTRUTURAS COMPARATIVAS DOS PROTÓTIPOS TIAZÓLICOS (9.9) E (9.10) COM PRESENÇA DO TAUTÔMERO N_1 DO ANEL IMIDAZOL.

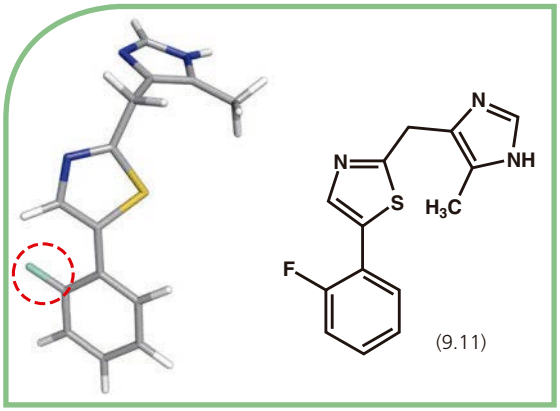


FIGURA **9.11** ▶ VISÃO ESTÉRICA DO DERIVADO (9.11), INDICANDO EM VERMELHO O ÁTOMO DE FLÚOR (EM VERDE CLARO) RESPONSÁVEL PELA DESCOPLANARIZAÇÃO DOS ANÉIS AROMÁTICOS VIZINHOS (PYMOL 1.4).

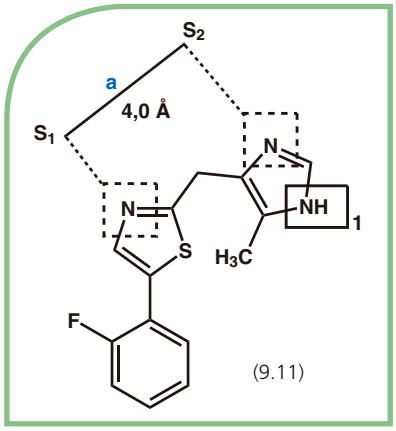


FIGURA **9.12** ▶ INTERAÇÃO DE **9.11** COM OS SÍTIOS S_1 E S_3 DO RECEPTOR 5-HT_3.

Esta racionalização do efeito-*orto* – veja outros exemplos mais adiante –, provocada pelo átomo de flúor, foi confirmada pela síntese do derivado não substituído 9.12 (Figura 9.13), que se mostrou praticamente inativo. Confirmada a contribuição conformacional benéfica à atividade desejada, dada pelo substituinte *orto*-flúor, a próxima modificação molecular óbvia compreendeu a substituição da segunda posição *orto* do anel benzênico por outro átomo de flúor, de maneira a otimizar o efeito-*orto*, assegurando a conformação "torcida", favorável à atividade sobre os biorreceptores 5-HT_3, entre os dois anéis aromáticos do sistema do tipo bifenílico. Dessa forma, o derivado *orto*-diflúor-benzeno 9.13 foi sintetizado e bioensaiado. Surpreendentemente, o composto (9.13) não apresentou a atividade esperada e esse resultado, o que pôde ser explicado pela investigação do equilíbrio tautomérico do anel imidazólico, cujo tautômero majoritário foi identificado, agora, como o tautômero N_3, em que o par de elétrons do anel, necessário à interação com o sítio S_2 do receptor 5-HT_3, não possui mais a localização adequada (Figuras 9.1 e 9.13).

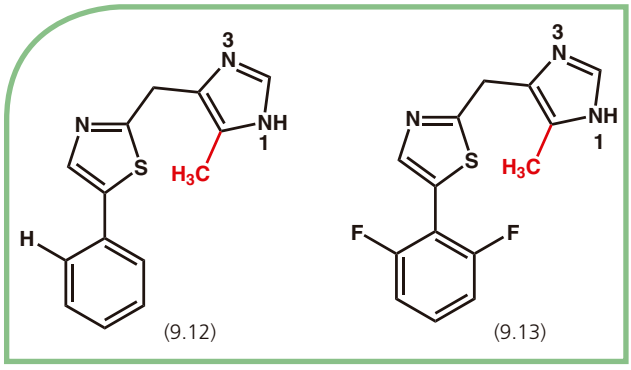


FIGURA **9.13** ▶ ANÁLOGOS ESTRUTURAIS **9.12** E **9.13** DO PROTÓTIPO **9.11**.

Por esta racionalização, a inserção do segundo substituinte *orto*-flúor no anel benzênico introduz novos fatores eletrônicos capazes de abolir o efeito dirigente da metila sobre a tautomeria do anel imidazólico que passa a adotar aquela tautomeria indicada em 9.13a (Figura 9.14). Nessa forma (9.13a), o composto não possui mais a orientação estérica adequada para o par de elétrons não ligantes do sistema imidazólico, necessária à interação com o sítio S_2 do receptor 5-HT_3.

O fragmento *para*-fluorfenila, quando conectado ao anel imidazólico, pode orientar a tautomeria deste heterociclo da mesma forma que a metila o faz. O composto SB-203580 (9.14, Figura 9.16), inibidor da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38,[12,13] ilustra o efeito eletrônico da presença do substituinte *para*-fluorfenila no favorecimento de uma forma tautomérica em sistemas imidazólicos (Figura 9.15).

Estes exemplos ilustram o emprego simultâneo de distintas estratégias de desenho molecular da química medicinal para o planejamento estrutural de novos padrões estruturais, originais.

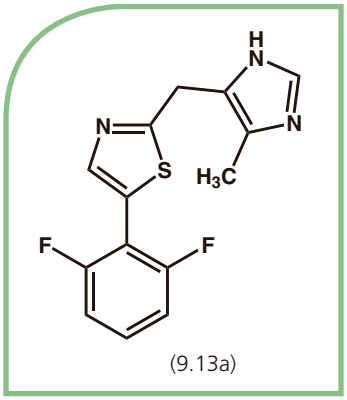
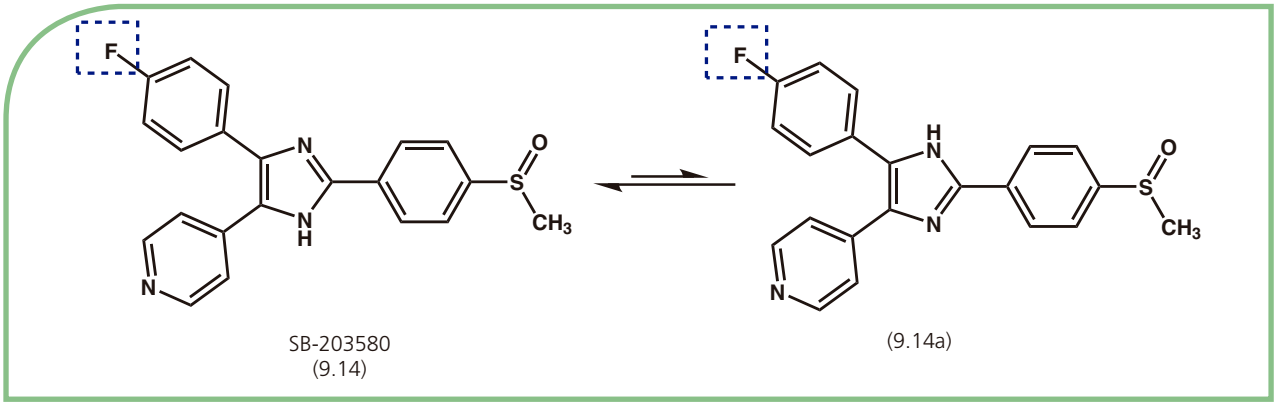


FIGURA **9.14** ▶ TAUTÔMERO MAIS ESTÁVEL (9.13A) DO DERIVADO DIFLUORADO **9.13**.



SB-203580
(9.14)

(9.14a)

FIGURA **9.15** ▶ TAUTÔMEROS **9.14** E **9.14A** DO DERIVADO SB-203580 (9.14).

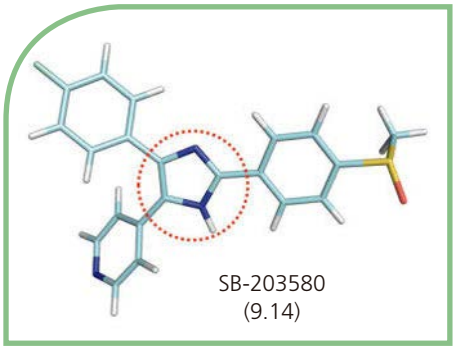
A HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NO DESENHO DE INIBIDORES DAS PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE DOPAMINA (DAT)

A cocaína (9.2) é uma das drogas ilícitas mais consumidas no mundo, representando um grave problema de saúde pública em diversos países. Seu uso injetável abusivo tem sido uma das causas da rápida disseminação da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e, consequentemente, do crescimento da tuberculose-resistente oportunista. Por estes motivos, entre outros, a busca de fármacos que possam tratar de maneira eficaz a dependência química à cocaína (9.2) tem atraído o interesse de diversos grupos de pesquisa acadêmicos e industriais. Considerando que o sistema dopaminérgico mesolímbico está envolvido na potencialização dos efeitos da cocaína (9.2), uma estratégia adequada para o tratamento de cocainômanos representa a identificação de ligantes de alta afinidade, mas com baixa constante de dissociação e pequena, senão nenhuma, atividade intrínseca, sendo, portanto, antagonistas dos biorreceptores-alvos que são, neste caso, as proteínas transportadoras de dopamina ou transportador ativo de dopamina (DAT). Estas enzimas, quando inibidas, bloqueiam a recaptação de dopamina nos neurônios, impedindo sua retirada da fenda sináptica com consequente prorrogação da neurotransmissão dopaminérgica. A cocaína (9.2)[14] é um exemplo de bloqueador/inibidor do DAT.

Uma estratégia útil para o desenho de ligantes do DAT compreende a modificação molecular da própria cocaína (9.2), alterando a natureza dos grupamentos funcionais presentes em sua estrutura. Essa estratégia permitiu a identificação de uma série de ligantes de alta afinidade, ilustrados pelo derivado WIN35428 (9.15),[15,16] obtido por *simplificação molecular* da cocaína (9.2), que teve seu grupamento benzoato substituído por um anel *p*-fluorfenila (Figura 9.17).

Uma subunidade farmacofórica para a inibição da DAT foi identificada em derivados difenil-metoxietilpiperazínicos, representado pelo composto GBR-12909 (vanoxerina, 9.16), 500 vezes mais potente que a cocaína (9.2) como o inibidor da receptação de dopamina.[17,18] Utilizando a estratégia de *hibridação molecular*, Kozikowski e colaboradores desenharam o derivado difeniltropano (9.17),[19] como um híbrido dos protótipos WIN-35428 (9.15)[15,16] e GBR-12909 (9.16)[17,18] (Figura 9.18).

O derivado 2β,3α-difeniltropânico 9.18 apresentou elevada afinidade pelo DAT, com Ki superior à da cocaína (9.2), sendo o representante mais ativo aquele desenhado como homólogo benzílico de 9.17, que apresentou um substituinte *N*-feniletila, isto é, 9.18 (Figura 9.19), com Ki = 10 nM.



SB-203580
(9.14)

FIGURA **9.16** ▶ VISÃO ESTÉRICA DO TAUTÔMERO PREDOMINANTE DO DERIVADO SB-203580 (9.14).

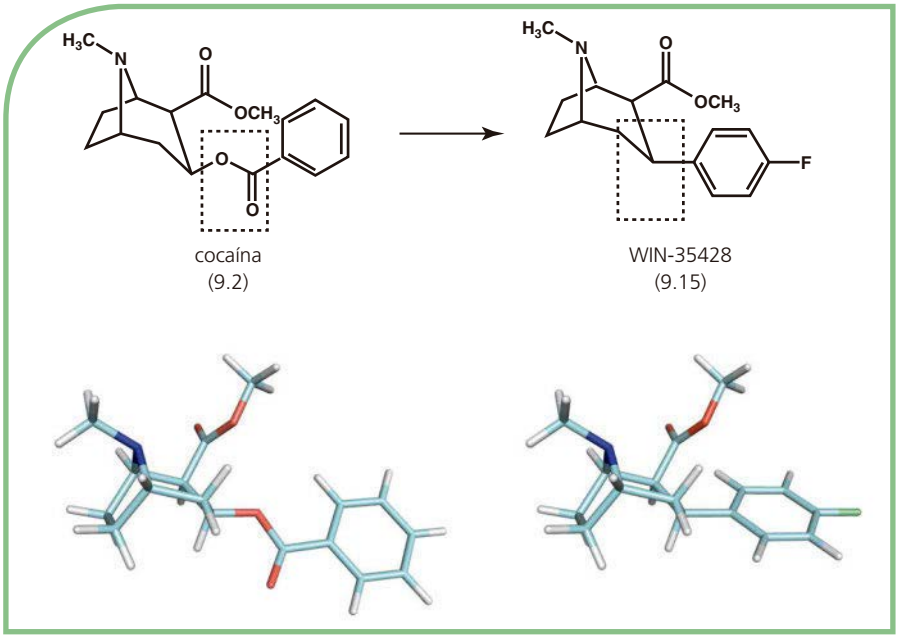


FIGURA **9.17** ▶ ESTRUTURAS 3D DA COCAÍNA (9.2) (À ESQUERDA) E SEU ANÁLOGO WIN-35428 (9.15) (À DIREITA).

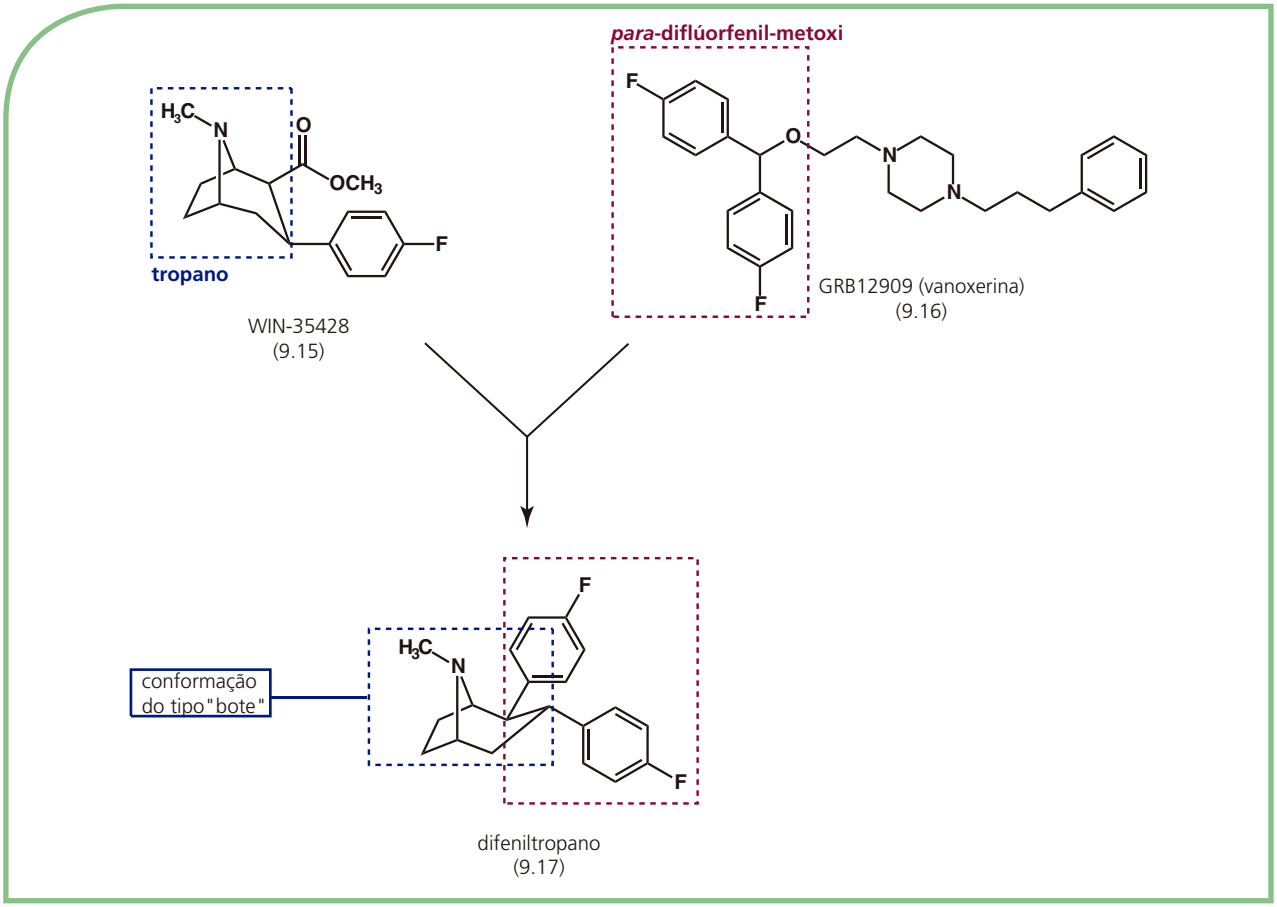
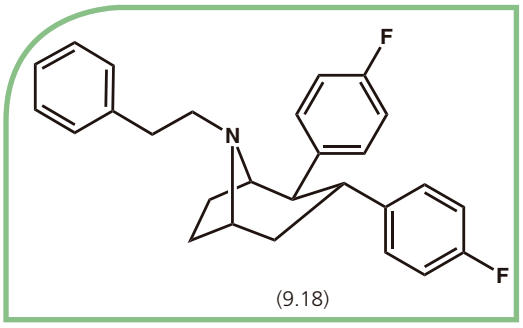


FIGURA **9.18** ▶ GÊNESE DOS DERIVADOS DIFENILTROPÂNICOS (9.17) INIBIDORES DA DAT.



(9.18)

FIGURA **9.19** ▶ ESTRUTURA DO DERIVADO DIFENILTROPANO OTIMIZADO (9.18).

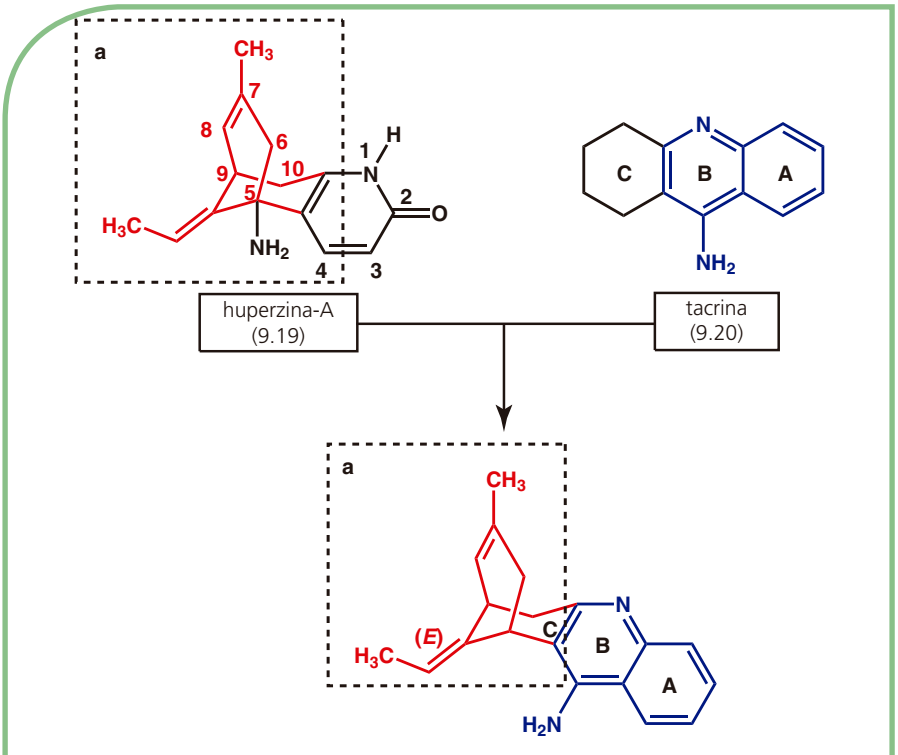
A HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NO DESENHO DE INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (AChE)

A huperzina-A (9.19),[20,21] alcaloide identificado na planta chinesa em *Huperzia serrata*, é um potente e reversível inibidor da AChE,[22,23] representando um protótipo natural com padrão molecular original, para o tratamento da doença de Alzheimer (AD).[24-28]

Recentemente, uma nova classe de análogos híbridos da huperzina-A (9.19) foi sintetizada, representada pelo derivado 9.21,[29] planejado a partir da *hibridação molecular* do sistema bicíclico do produto natural bioativo 9.19 com o sistema 9-aminotetra-hidroquinolina da tacrina (9.20), primeiro fármaco aprovado para o tratamento da doença de Alzheimer (Figura 9.20).[28]

A mesma estratégia de *hibridação molecular* da subunidade 5-amino-tetra-hidroquinolinona (9.24), presente na estrutura da huperzina-A (9.19), com outro fármaco disponível para o tratamento da DA, pertencente à classe dos derivados *N*-benzilpiperidinícos, ilustrado pela donepezila (9.22, E-2020, Aracept®), desenvolvido originalmente, no Japão, pelos laboratórios Esai, levou à descoberta de um novo padrão molecular de inibidores da AChE, representado pelo composto 9.23 (Figura 9.21).[30]

O planejamento estrutural da nova classe de protótipos 9.23, candidatos a inibidores da AChE, considerou resultados de estudos de ancoragem molecular da donepezila (9.22) com a AChE.[31] Esses estudos evidenciaram que a subunidade estrutural dimetoxindanona (**a**) (Figura 9.22) interage com o sítio-ativo da AChE, enquanto a subunidade *N*-benzilpiperidina (**b**) do protótipo E-2020 (9.22, Figura 9.22) interage com o sítio periférico da AChE.[31,32]



(9.21)

FIGURA **9.20** ▶ GÊNESE DO DERIVADO HÍBRIDO **9.21** A PARTIR DOS PROTÓTIPOS HUPERZINA-A (9.19) E TACRINA (9.20).
Fonte: Adaptada de Barril e colaboradores.[29]

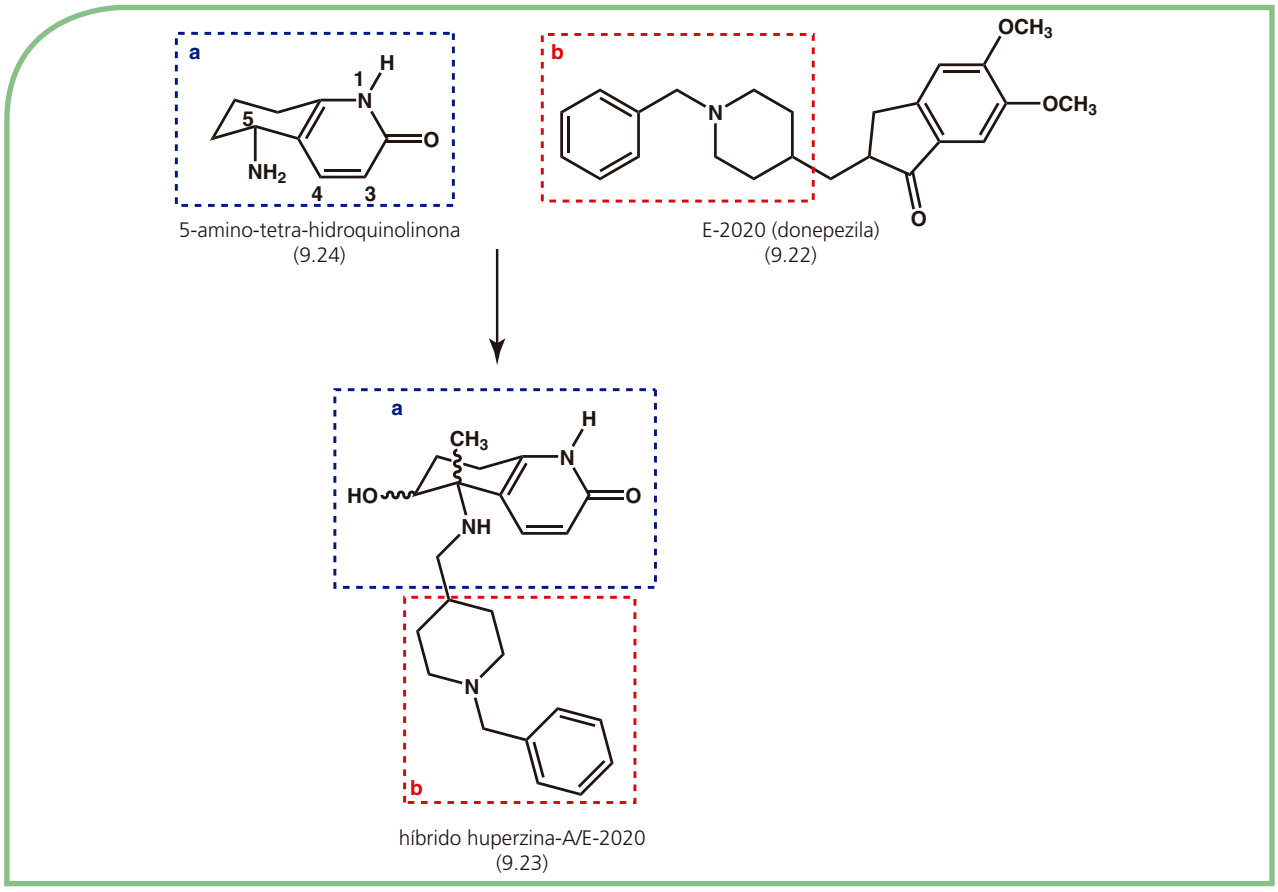


FIGURA 9.21 ▶ HIBRIDAÇÃO MOLECULAR DA HUPERZINA-A (9.19) E DA DONEPEZILA (9.22, E-2020) NO DESENHO DE 9.23.
Fonte: Zeng e colaboradores.[30]

Dados cristalográficos do complexo huperzina–A/AChE indicaram que este alcaloide interage exclusivamente no sítio-ativo da AChE, sendo um inibidor competitivo. Combinando as preferências de interações da huperzina-A (9.19) e do E-2020 (9.22) com a AChE, os novos derivados (p. ex., 9.23; Figura 9.21) foram desenhados, representando uma *simplificação molecular* da huperzina-A (9.19), visto que subtraiu-se a subunidade C-6/C-8, que caracteriza seu sistema bicíclico, e a função etilidênica em C-11, evidenciando o fragmento simplificado 5-amino-tetra-hidroquinolinona (Figura 9.23).

Dessa forma, os novos derivados híbridos (p. ex., 9.23, Figura 9.21) foram desenhados, com a expectativa de que a subunidade 5-amino-tetra-hidroquinolinona funcionalizada (**a**) (Figura 9.21), originária da huperzina–A (9.19), fosse reconhecida pelo sítio-ativo da AChE, enquanto a subunidade *N*-benzilpiperidina (**b**) (Figura 9.21), presente na donepezila (9.22), interagisse com o sítio periférico da AChE. Dessa forma, os novos compostos poderiam apresentar interações simultâneas com os dois sítios da AChE e, consequentemente, apresentariam maior atividade intrínseca.

Os resultados da avaliação *in vitro* desses compostos indicaram como mais promissor o derivado 9.25 (Figura 9.24), sinteticamente o mais acessível da série obtida, mostrando-se mais ativo que o próprio donepezila (9.22), interagindo em ambos os sítios da AChE, conforme evidenciaram estudos de modelagem molecular, validando seu planejamento estrutural.

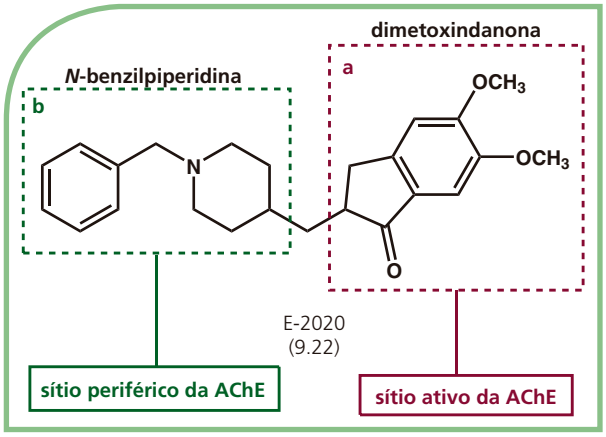


FIGURA 9.22 ▶ FARMACÓFOROS DO PROTÓTIPO E-2020 (9.22) IDENTIFICADOS POR *DISSECAÇÃO MOLECULAR*.

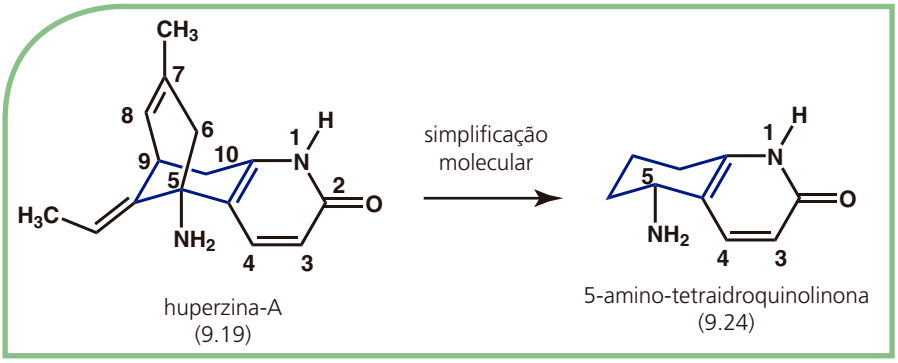


FIGURA **9.23** ▶ SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR DA HUPERZINA –A (9.19), SUBTRAINDO A UNIDADE C-6/C-8 E O GRUPAMENTO ETILIDÊNICO EM C-11, PARA OBTENÇÃO DE **9.24**.

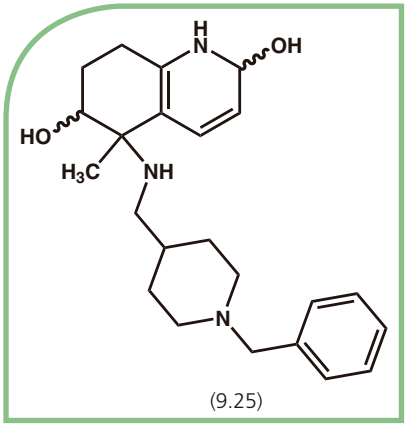


FIGURA **9.24** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO HÍBRIDO **9.25**.

A HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NA DESCOBERTA DO INDINAVIR, INIBIDOR DE Asp-PR

A estratégia de hibridação molecular foi empregada com sucesso, por Joseph Vacca e colaboradores, no desenho do indinavir (9.28, Crixivan®), importante conquista terapêutica para o tratamento da AIDS, atuando como inibidor seletivo de proteases do retrovírus.[33] O indinavir (9.28, Figura 9.26) foi resultado de um programa de pesquisas iniciado em 1987, nos laboratórios Merck,[33] que visava a síntese de derivados peptídicos com atividade anti-hipertensiva ao nível do sistema renina, desenhados a partir da estrutura do substrato da enzima, mimetizando seu estado de transição. Esses estudos resultaram no composto L-687,908 (9.26, Figura 9.25), de natureza peptídica com o término benzoimidazólico que após sintetizado apresentou fraca atividade nos ensaios *in vitro* com a renina e foi desprovido de atividade *in vivo* devido à sua biodisponibilidade. A despeito das inúmeras modificações estruturais efetuadas por Vacca e seus colaboradores em 9.26, aplicando diversas substituições isostéricas* que buscavam modular seu caráter peptídico e viabilizar sua absorção, melhorando sua biodisponibilidade, esses esforços não lograram sucesso. Simultaneamente, nesta época iniciava-se na Merck, Pensilvânia, EUA, um programa de pesquisas que tinha por objetivo identificar novos inibidores de proteases do HIV.[34] As substâncias oriundas do projeto de inibidores da renina também foram ensaiadas, e o derivado L-687,908 (9.26, Figu-

* O conceito de bioisosterismo foi estudado no Capítulo 8.

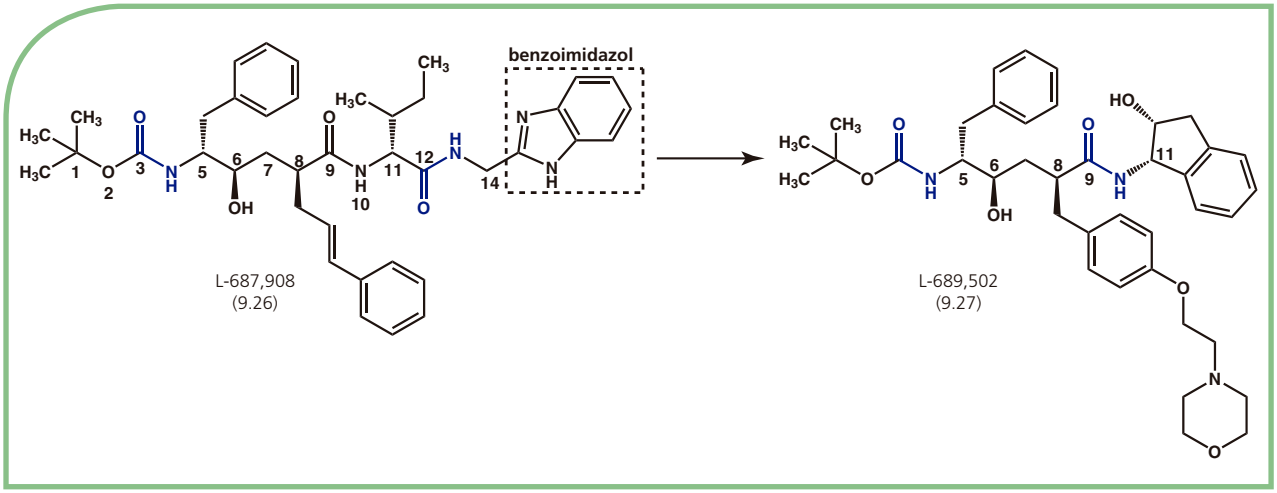


FIGURA **9.25** ▶ IDENTIFICAÇÃO DO DERIVADO HIV-ATIVO L-689,502 (9.27) A PARTIR DO PROTÓTIPO L-687,908 (9.26).

ra 9.25) apresentou potente propriedade inibidora com IC_{50} de 0,03 nM. A despeito das atraentes propriedades antiprotease, este composto não apresentou biodisponibilidade quando administrado por via oral em animais de laboratório e mostrou-se extremamente insolúvel para poder ser veiculado por via endovenosa. Esse comportamento farmacocinético, inadequado ao uso terapêutico, foi novamente atribuído ao seu excessivo caráter peptídico, encorajando novas modificações estruturais que reduzissem tal característica.

Estudos de modelagem molecular sugeriram a localização de novos grupos funcionais, polares, capazes de melhorar o perfil de solubilidade, o que conduziu ao derivado L-689,502 (9.27, Figura 9.25), com menor caráter peptídico e apresentando grupos hidrofílicos em sua estrutura. Esta substância mostrou-se ativa em ensaios com culturas de células, com IC_{50} de 0,45 nM, e, quando administrado por via endovenosa em cães, o nível de concentração plasmática determinada por estudos de HPLC indicava cerca de 5% de biodisponibilidade. Este composto foi o primeiro derivado ativo que apresentou biodisponibilidade, embora, ainda limitada, confirmando a validade da estratégia de modificação molecular empregada (Figura 9.25).

A partir do protótipo L-689,502 (9.27, Figura 9.26) e considerando que o saquinavir (9.29, Figura 9.26), na época recém-descrito pelos laboratórios Hoffmann-LaRoche, possuía biodisponibilidade adequada, a estratégia de *hibridação molecular*, modulada por estudos de modelagem molecular, foi novamente aplicada por Vacca e colaboradores[35] e Dorsey e colaboradores,[36] e resultou no composto L-704,486 (9.30, Figura 9.26). Essa substância foi estruturalmente planejada a partir da sobreposição do saquinavir (9.29) e do protótipo L-689,502 (9.27), em que a subunidade *cis*-peridroisoquinolina (**a**) (Figura 9.26) do saquinavir (9.29) equivaleu à subunidade (**b**) do protótipo L-689,502 (9.27) da Merck. O derivado planejado L-704,486 (9.30, Figura 9.26) possuindo a subunidade peridroisoquinolina conectada ao término *cis*-1-carboxiamino-2-indanol por uma cadeia de quatro carbonos, em que um representa um fragmento hidroximetileno e outro é substituído por uma subunidade benzílica, foi sintetizado e apresentou $IC_{50} = 7{,}8$ nM nos ensaios *in vitro*, com biodisponibilidade de 15% em cães.

Uma vez otimizado o composto-protótipo 9.27, em termos de suas propriedades farmacocinéticas, o derivado L-704.486 (9.30) foi subsequentemente modificado – provavelmente também motivado por questões de propriedade intelectual – ao nível do sistema *cis*-peridroisoquinolínico, que foi substituído por um fragmento 4-(3-piridinilmetil) piperazina (**c**), preservando a subunidade *tert*-butilcarboxiamida e originando o indinavir (9.28, Figuras 9.26 e 9.27) que possui IC_{50} de 0,3 nM com biodisponibilidade superior a 70% em cães.

A HIBRIDAÇÃO MOLECULAR EMPREGANDO FÁRMACOS ANTIGOS PARA ALVOS NOVOS

Um dos gargalos mais estreitos do processo de planejamento racional de novos fármacos reside na ausência de propriedades farmacocinéticas (PK) adequadas em um dado composto-protótipo promissor ou devido às propriedades tóxicas, eventualmente detectadas.[37]

Recentemente, Camille-George Wermuth,[38] da Univeridade Louis Pasteur, Estrasburgo, França, atual presidente da empresa Prestwick Chemical Inc., localizada no Parque de Inovação Tecnológica de Estrasburgo, publicou as bases de uma nova abordagem para a descoberta de fármacos que denominou *Selective Optimization of Side Activities* (SOSA). A SOSA se fundamenta em bioensaiar fármacos conhecidos, ditos "antigos" por já terem sua proteção patentária expirada, em novos alvos-moleculares, buscando identificar novas propriedades terapêuticas para uma substância cujo emprego anterior previa outra indicação clínica. Essa estratégia antecipa, ao menos teoricamente, a possibilidade de se ter boa biodisponibilidade, isto é, adequadas propriedades PKs, e ausência provável de toxicidade, visto que o protótipo em estudo foi ou é empregado na clínica.

Essa abordagem pode ser estruturalmente guiada se identificarmos, *a priori*, as similaridades estruturais entre subunidades farmacofóricas na estrutura de um antigo fármaco, *vis-à-vis* um novo alvo para o qual já se tenha identificado um ligante.

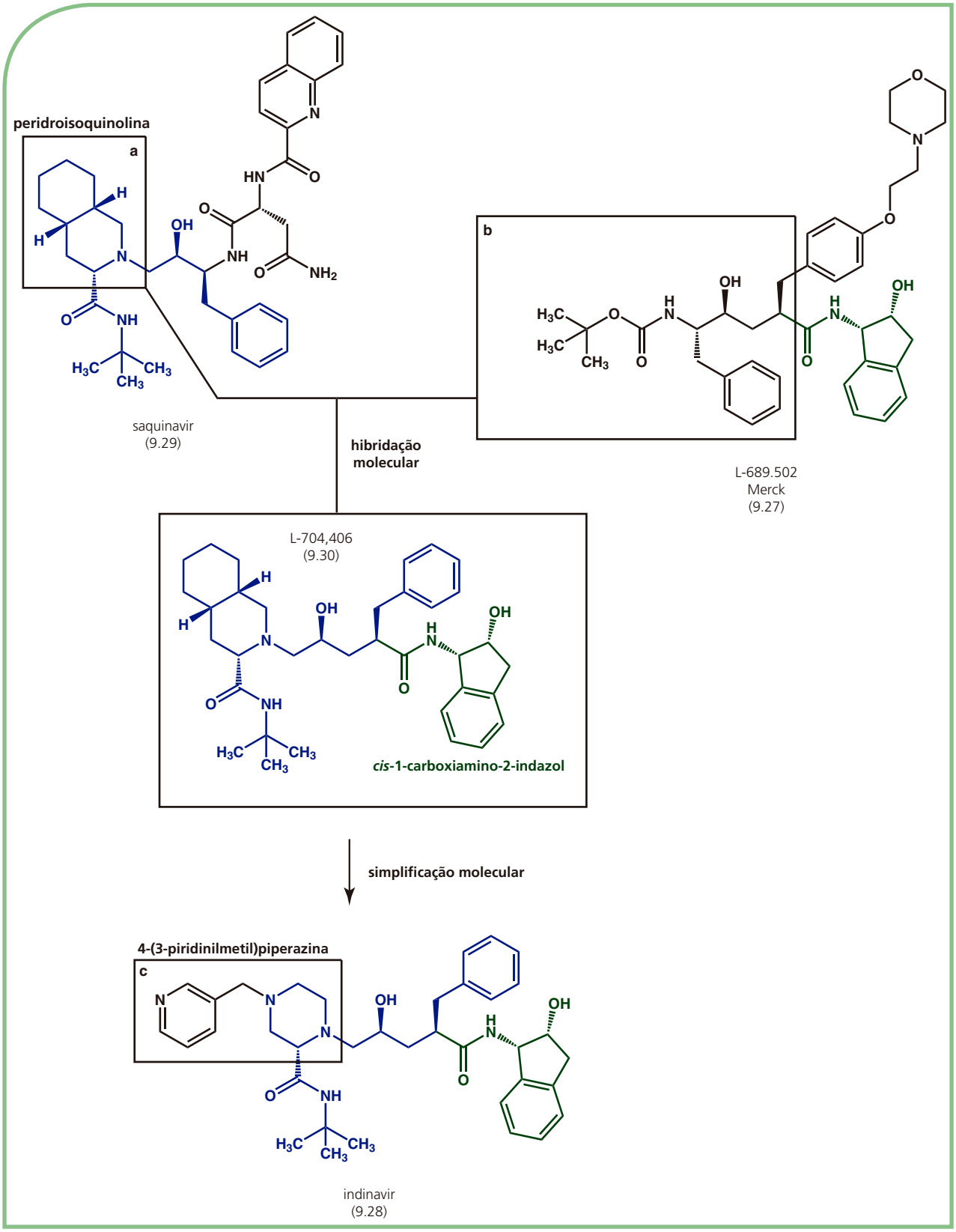
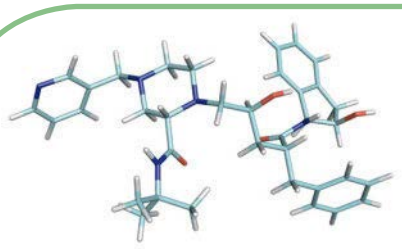


FIGURA **9.26** ▶ PROCESSO DE HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NA GÊNESE DO INDINAVIR (9.28).

Os derivados 9.33-9.36 (Figura 9.28), desenvolvidos por Varandas e colaboradores[39] e Barreiro e colaboradores,[40] no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), resultaram da aplicação simultânea de técnicas de planejamento molecular, estudadas neste capítulo, como o *bioisosterismo* clássico entre fragmentos monovalentes, ou seja, NH_2 por CH_3, estudado no Capítulo 8.

A *hibridação molecular* no caso desses derivados (9.33 – 9.36, Figura 9.28) foi planejada envolvendo um fármaco clássico, "antigo", a acetazolamida (9.32, AZA, Figura 9.28),[41] empregado como diurético através da inibição de isoenzimas da anidrase carbônica (CA),[42] cujo grupamento farmacofórico principal corresponde à subunidade arilsulfonamida, e o derivado sintético LASSBio-349 (9.31, Figura 9.28), previamente identificado, à época, como protótipo de novo agente AINE[43] atuando ao nível da cicloxigenase (COX). O reconhecimento da similaridade estrutural existente ao nível da subunidade arilsulfonamida, presente na AZA (9.32), com conhecidos fármacos inibidores de COX-2, por exemplo, celecoxibe (9.37, Figura 9.30),[44] permitiu racionalizar a eleição desta subunidade estrutural no desenho dos novos derivados (9.33-9.36). Nesse momento, o planejamento da nova série de híbridos foi realizado efetuando-se a permuta do sistema benzodioxola do LASSBio-349 (9.31) pelo sistema heterocíclico tiadiazola da AZA (9.32), ao mesmo tempo que trocava-se a unidade farmacofórica para COX-2 de SO_2NH_2 para SO_2CH_3, por meio



indinavir
(9.28)

FIGURA 9.27 ▶ VISÃO ESTÉRICA DO INDINAVIR (CRIXIVAN®, 9.28, L-735,524; MK-639),

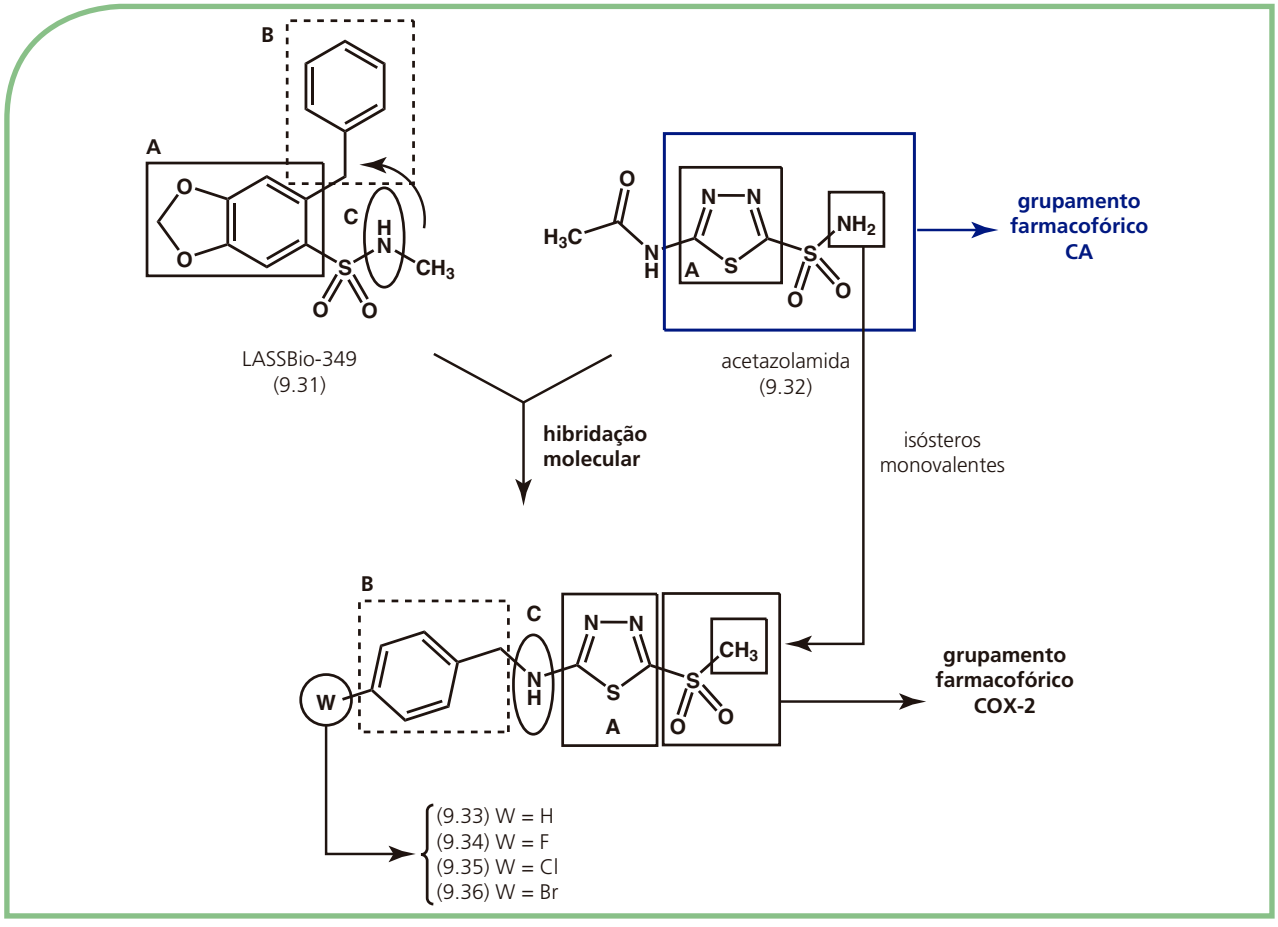


FIGURA 9.28 ▶ COMBINAÇÃO DO BIOISOSTERISMO E DA HIBRIDAÇÃO MOLECULAR EM FÁRMACO ANTIGO – ACETAZOLAMIDA (9.32) – PARA OBTENÇÃO DE PROTÓTIPOS ATIVOS EM ALVOS NOVOS (P. EX., 9.33 – 9.36).

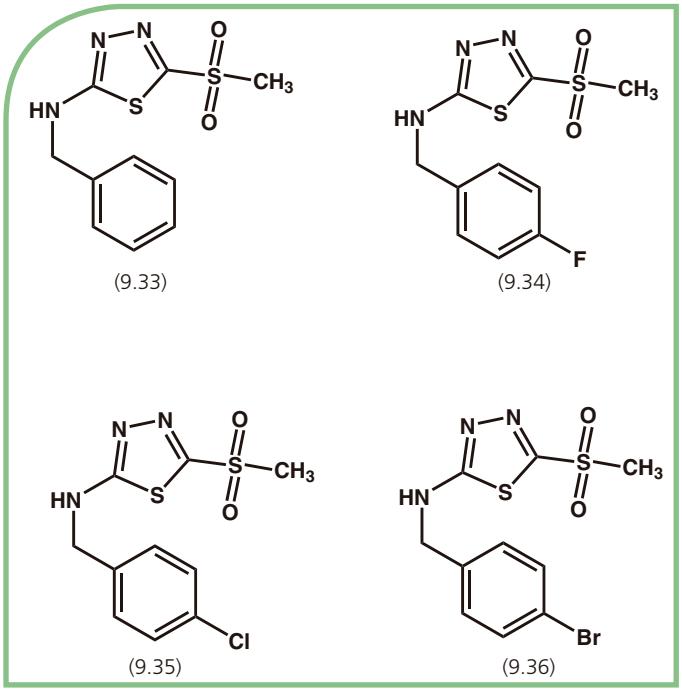


FIGURA **9.29** ▶ DERIVADOS TIADIAZÓLICOS (9.33 – 9.36) OBTIDOS POR HIBRIDAÇÃO DA AZA (9.32) E DE LASSBio-349 (9.31).

do emprego do bioisosterismo clássico, visando assegurar propriedades anti-inflamatórias preponderantes aos novos compostos híbridos planejados. Ademais, a transposição da subunidade –**NH**–, originalmente na função metilsulfonamida de LASSBio-349 (9.31) para o fragmento benzila, mantido nos novos derivados, caracterizou o padrão benzil-heteroarilamina dos novos derivados (9.33-9.36, Figura 9.28), que deveriam, ao menos teoricamente, apresentar-se ativos por via oral sem potencial tóxico acentuado, visto que os fragmentos biofóricos usados em seu planejamento estrutural não haviam sido relatados como tóxicos quando integrando outra arquitetura molecular.

Os resultados farmacológicos obtidos com esta nova série de compostos (Figura 9.29),[39,40] incluindo-se os análogos com menor grau de oxidação ao nível da função metilsulfona, isto é, sulfóxidos e sulfetos correspondentes, indicaram para o composto (9.34) importantes propriedades anti-inflamatórias, medidas no ensaio do edema induzido na pata do rato por injeção intraplantar de carragenina. Essa substância foi capaz de reduzir em 42% o edema induzido quando administrada por via oral na dose de 300 μmol/kg, superando o celecoxibe (9.37), que neste ensaio, na mesma dose, não superou os 38% de redução do edema de pata. Ademais, este derivado suplantou os isósteros e os análogos sulfóxidos e sulfetos correspondentes, inclusive no ensaio de analgesia medido no teste da dor induzida por formalina, que verifica a efetividade analgésica perante a dor inflamatória. Os resultados do ensaio não indicaram efeitos significativos na fase neurogênica do bioensaio, onde não participam acentuadamente os metabólitos da cascata do ácido araquidônico. Em contraste, o derivado 9.34 (Figura 9.28) foi ativo na fase da dor inflamatória do teste, equivalendo-se ao padrão. Finalmente, verificando-se a atividade desta substância em ensaio da inibição da agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico, em que predomina a atividade COX-1, o derivado (9.34) apresentou resposta extremante tímida, indicando um possível perfil inibitório mais expressivo perante a COX-2, como desejado.

Cabe registrar que foram relatados os efeitos do celecoxibe (9.37, Figura 9.30) como inibidor de CA,[45] com predominância sobre a isoenzima CA IX. Atualmente se sabe que existem cerca de 16 isoenzimas CA, CA I-XV,[42] com ampla distribuição tissular no trato gastrintestinal, sistema reprodutivo, fígado, rins, pele, olhos, entre outros. Essas enzimas são metaloenzimas Zn^{+2} dependentes e catalisam a hidratação reversível de CO_2, estando superexpressadas em determinados tumores malignos aparentemente responsáveis pelo menor pH desses tecidos em relação ao tecido são, o que indica serem alvos adequados para o controle de certos tipos de câncer, no qual a isoforma IX está envolvida. Trabalhos de Supuran e colaboradores[46] realizados na Alemanha e Itália constataram que o celecoxibe (9.37) interage com o Zn^{+2} do sítio ativo da CA IX através do grupamento sulfonamida (Figura 9.30), o que permite uma base racional para o efeito protetor que este agente AINE de segunda geração apresenta em alguns tipos de câncer. Corroborando essas observações, os autores verificaram ainda que isósteros de 9.37 que apresentam o farmacóforo sulfonamida (p. ex., rofecoxibe 9.38, Figura 9.31),* trocado pela função isostérica metilsulfona, não são reconhecidos pela CA, o que reforça o acerto da escolha da função isostérica metilsulfona no planejamento estrutural dos híbridos tiadiazólicos (9.33 – 9.36, Figuras 9.28 e 9.29) visando a COX-2 como alvo molecular.

As observações de Innocenti e colaboradores[47] permitem classificar o celecoxibe (9.37) como um fármaco duplo, ou mais precisamente como um AINE de segunda geração *simbiótico*,** como estudaremos a seguir.

* Este fármaco, comercializado com o nome fantasia de Vioxy®, foi retirado do mercado, em 2005, pela Merck, face aos resultados de cardiotoxidade observados em ensaios clínicos de fase 4.

** Este termo foi empregado originalmente por J.J. Baldwin e colaboradores[48] para explicar a atividade observada em determinada classe de protótipos anti-hipertensivos, que apresentavam ações sobre dois receptores

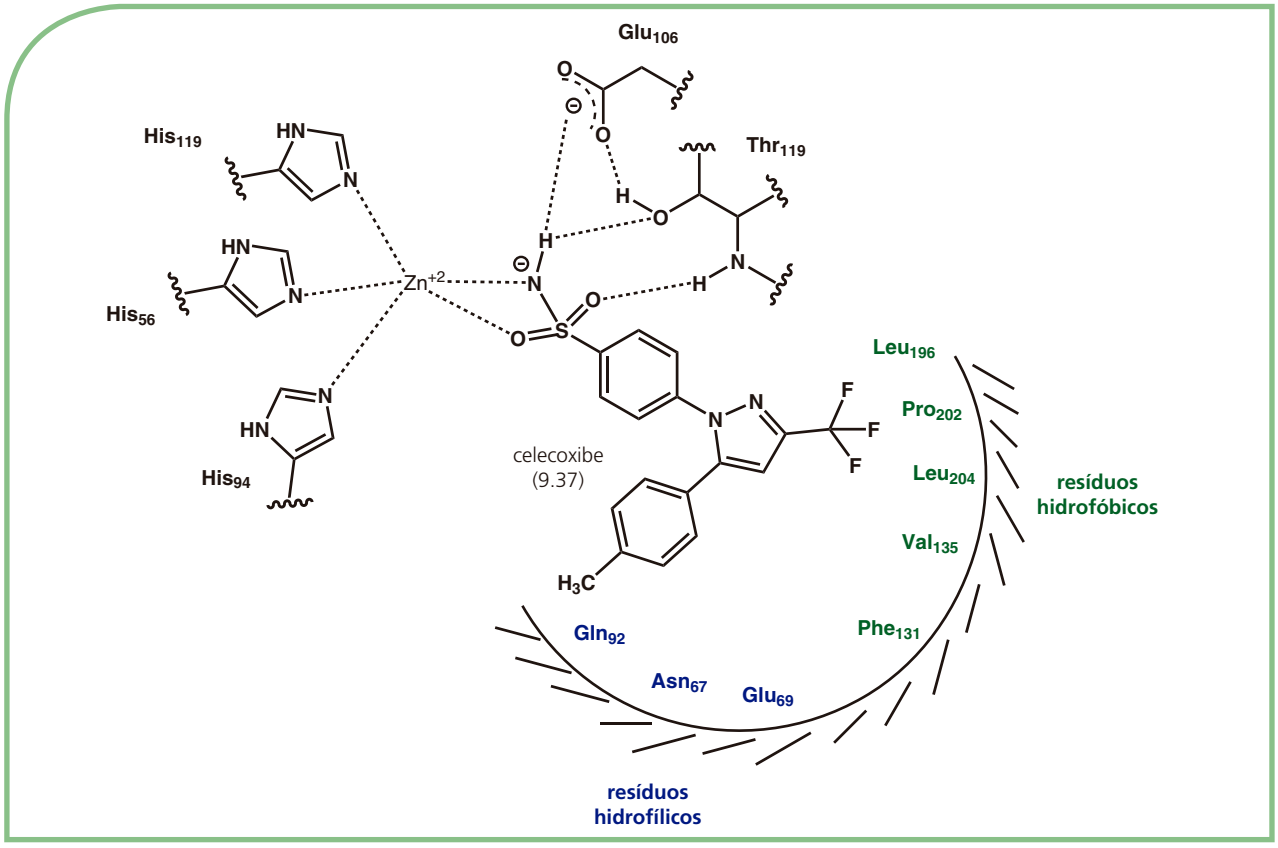


FIGURA **9.30** ▶ ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DA INTERAÇÃO DO FARMACÓFORO DE COX-2, ISTO É, SULFONAMIDA, DO CELECOXIBE (9.37) COM O SÍTIO DA METALOENZIMA CA IX.

A HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NO DESENHO DE LIGANTES OU PROTÓTIPOS DUPLOS, DUAIS, MISTOS OU SIMBIÓTICOS[49]

Alguns processos fisiopatológicos envolvidos na gênese de doenças multifatoriais[50] podem, por suas características, sugerir a necessidade de se desenhar bioligantes ou protótipos, nos quais se incluam, na mesma molécula, propriedades farmacodinâmicas duplas – polifarmacologia[51] – tornando-o capaz de ser reconhecido, simultaneamente, pelos dois biorreceptores eleitos. Esta abordagem pode ter distintos aspectos. Quando os dois alvos eleitos pertençam à mesma janela bioquímica (p. ex., cascata do ácido araquidônico, CAA), podemos denominá-los como novos ligantes ou compostos-protótipos de fármacos *duais*, *duplos* ou *mistos*. Outra possibilidade é quando os dois alvos eleitos pertencem a distintas rotas bioquímicas e estão relacionados a uma mesma fisiopatologia. Neste último caso, os autores propõem a denominação de ligante ou protótipo de novo *fármaco simbiótico*.[49]

Em ambas as situações ilustradas anteriormente, a *hibridação molecular* é um recurso extremamente útil ao planejamento de novas arquiteturas moleculares, que podem representar novas abordagens terapêuticas, inovadoras e úteis para o tratamento de doenças crônicas degenerativas, geralmente multifatoriais, pertencentes a uma mesma ou a distintas janelas bioquímicas.

O planejamento molecular baseado na abordagem fisiológica, no caso de se desejar candidatos a fármacos *duais*, *duplos* ou *mistos* ou *simbióticos*, deve considerar todos os fatores estruturais relacionados aos dois alvos, de maneira a assegurar à mesma molécula planejada o reconhecimento molecular pelos dois alvos-terapêuticos eleitos, simultaneamente, com afinidades relativas semelhantes. Em alguns dos exemplos que se

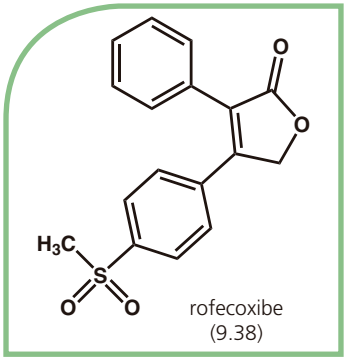


FIGURA **9.31** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO ROFECOXIBE (9.38).

seguirão, poderemos observar que o emprego da *hibridação molecular* está conjugado ao uso do *bioisosterismo*, resultando em candidatos a fármacos simbióticos *otimizados* para ambos os alvos eleitos.

De uma forma geral, o desenho de candidatos a agentes simbióticos representa, na prática do químico medicinal, a obtenção de dois análogos ativos inspirados, por exemplo, nos dois substratos naturais dos alvos eleitos, em uma única arquitetura molecular, preservando as contribuições farmacofóricas para o reconhecimento pelos dois biorreceptores (Figura 9.32).

A *hibridação molecular* pode ser empregada como estratégia no desenho de novos protótipos de fármacos que atuem, simultaneamente, sobre dois biorreceptores. Esse tipo de protótipo *duplo, dual* ou *misto*[52-56] tem sido objeto de significativos esforços de pesquisa de laboratórios universitários e industriais.

A HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NO DESENHO DE LIGANTES DUPLOS ANTITROMBÓTICOS

Uma classe química de compostos com importantes propriedades antagonistas dos receptores de TXA_2 (TPant)[57] compreende os derivados arilalquilsulfonamidas, nos quais se enquadra o sulotrobano (9.39, BM 13,177),[58] primeiro agente TPant, não prostanoidal, que apresentou atividade antiplaquetária *in vivo* e *in vitro*. Na mesma classe química foi descrito, posteriormente, o daltrobano (9.40, BM 13,505),[58] que se mostrou 20 vezes mais potente que o sulotrobano (9.39) (Figura 9.33).

A partir desses dois derivados, foi planejado o composto 9.41[59] como um candidato a fármaco antitrombótico com propriedades TPant, como *híbrido molecular* do sulotrobano (9.39) e do daltrobano (9.40), em que à unidade fenoxiacética do primeiro incluiu-se a substituição do anel benzênico da unidade arilsulfonamídica (Figura 9.33).[58] Estudos de modelagem molecular deste composto, por mecânica molecular, comparando-o ao sulotrobano (9.39), evidenciaram um adequado índice de similaridade, sobretudo quanto aos aspectos conformacionais envolvidos, que asseguravam a

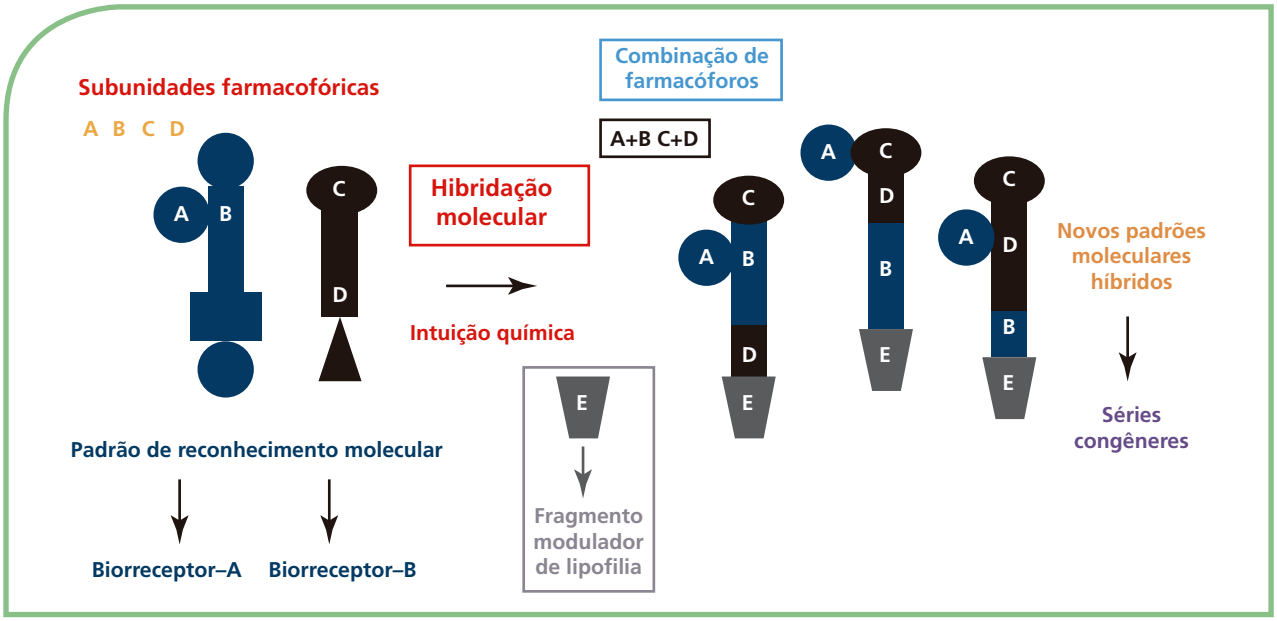


FIGURA **9.32** ▶ ESQUEMA SUMÁRIO DA APLICAÇÃO DA ESTRATÉGIA DA HIBRIDAÇÃO MOLECULAR PARA O DESENHO DE LIGANTES DUAIS, DUPLOS OU SIMBIÓTICOS.
Fonte: Fraga e Barreiro.[49]

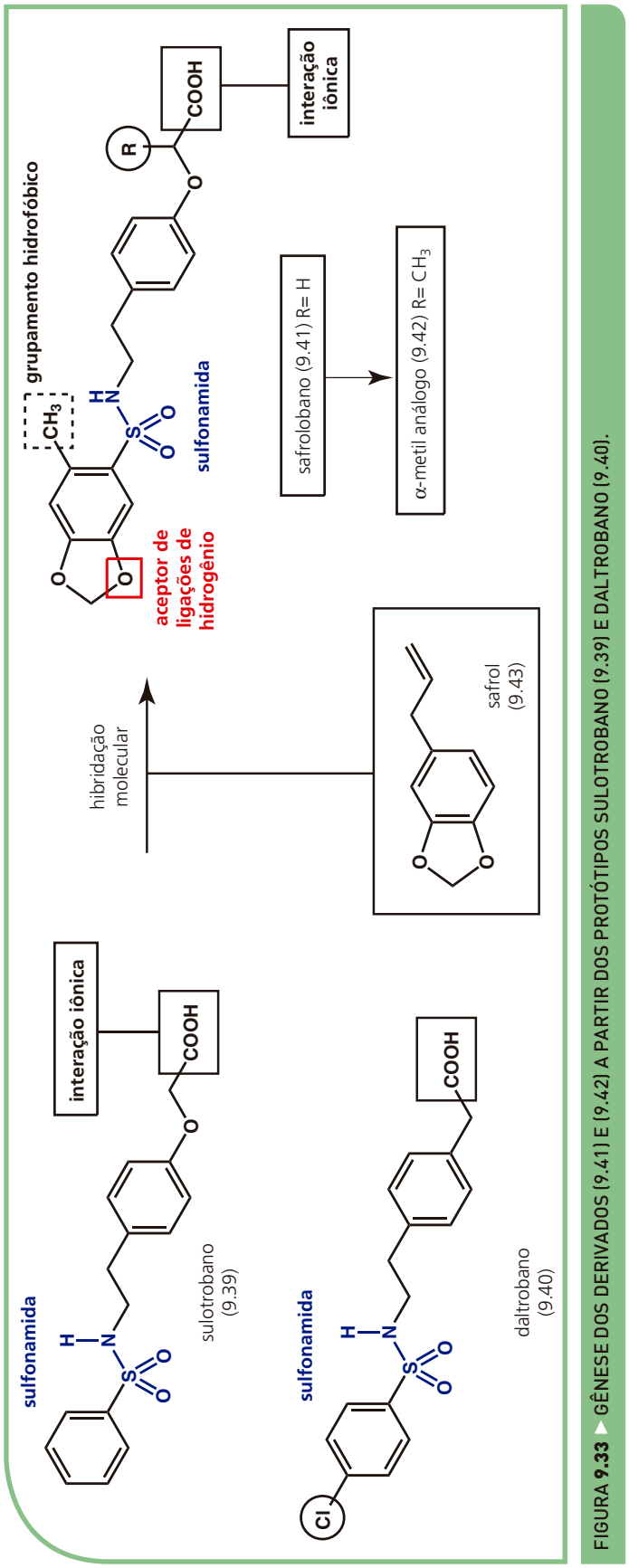
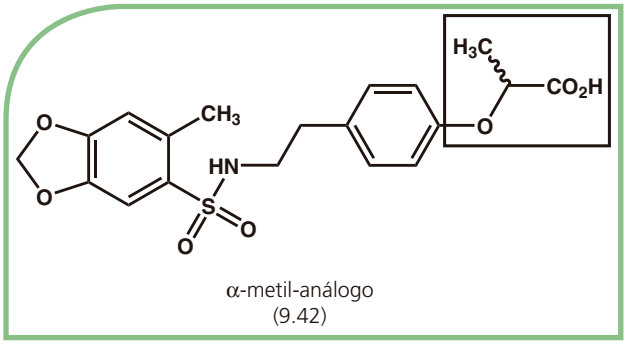


FIGURA **9.33** ▲ GÊNESE DOS DERIVADOS (9.41) E (9.42) A PARTIR DOS PROTÓTIPOS SULOTROBANO (9.39) E DALTROBANO (9.40).



α-metil-análogo
(9.42)

FIGURA 9.34 ▶ HÍBRIDO 9.42 METABOLICAMENTE ESTÁVEL DO SULOTROBANO (9.39) E DALTROBANO (9.40).

distância adequada para sua interação no sítio receptor de TXA_2, considerando modelo topográfico desenvolvido no laboratório.

No intuito de investigar a contribuição da subunidade fenoxiacética ao perfil antitrombótico desses derivados e ao mesmo tempo prevenir reações metabólicas de *O*-desalquilação, o composto α-metilado (9.42, Figura 9.34) foi desenhado como novo análogo metabolicamente *hard** de 9.41, uma vez que a introdução do grupamento metila insere fatores estéricos de restrição ao acesso de enzimas oxidativas hepáticas, responsáveis pela oxidação do metileno α-carbonila, metabolicamente reativo, resultando na *O*-desalquilação com perda da função ácido carboxílico, farmacoforicamente importante à atividade pretendida.

Os resultados da avaliação das propriedades antiagregante plaquetárias de 9.41, *ex-vivo,* indicaram para este composto IC_{50} = 320 μM, no ensaio de agregação induzida por AA e, ainda, atividade antiplaquetária no bioensaio induzido pelo composto U-46619, agonista estável dos receptores de TXA_2, utilizado como padrão. Neste ensaio farmacológico o derivado α-metilado (9.42) mostrou-se praticamente inativo, indicando que a introdução do grupamento metila provoca restrição estérica à interação do grupamento farmacofórico carboxilato com os receptores TP.[57]

* Este termo refere-se a uma substância com poucos sítios vulneráveis ao sistema oxidativo hepático dependente do CYP450. Contrariamente, uma substância que possua sítios lábeis a este sistema oxidativo pode ser denominada "*soft*".

INIBIDORES DUAIS DE 5-LOX E TXS

O envolvimento de metabólitos do ácido araquidônico na fisiopatologia da asma, doença inflamatória com elevado índice epidemiológico, especialmente entre crianças, deve-se aos leucotrienos (LTs), formados por ação da 5-lipoxigenase (5-LOX) e da tromboxana A_2, bioformada por ação da tromboxana sintase (TXS) sobre este ácido graxo essencial.[57] O conhecimento da participação destes icosanoides na fisiopatologia da asma motivou o desenho de novos derivados híbridos, desta vez com atividade dual sobre a 5-LOX e a TXS.

O derivado E-3040 (9.45), da classe dos compostos 2-amino-6-hidroxibenzotiazola com propriedades inibidoras da 5-LOX (5-LOXi),[60] foi um dos protótipos eleitos para o desenho do híbrido E-6700 (9.47),[61] proposto como inibidor duplo de TXS e 5-LOX (Figura 9.35).

Considerando que a inibição da 5-LOX depende das propriedades *redox* do inibidor e reconhecendo as propriedades *redox* de derivados benzoquinônicos, ilustrados pelo derivado AA-861 (9.44, Figura 9.35),[62] inibidor eficiente de 5-LOX, pesquisadores dos laboratórios Esai, no Japão, planejaram o composto E-6700 (9.47, Figura 9.35). O composto é um derivado benzoquinônico funcionalizado, que apresenta o anel piridínico distante de um grupamento ácido carboxílico, como requisito estrutural necessário à atividade TXSi, identificado no protótipo ozagrel (9.46, Figura 9.35), enquanto a presença do sistema benzoquinona, originário do protótipo (9.44), assegura as propriedades *redox* necessárias à atividade 5-LOXi. Este híbrido (9.47) apresentou IC_{50} = 0,82 μM na inibição da bioformação de LTB_4 e IC_{50} = 0,07 μM na inibição da formação de TXA_2.

INIBIDORES DUPLOS DE 5-LOX E COX-2

Inibidores duplos de 5-LOX e PGHS-2 (COX-2)[63] representam atraente estratégia para o tratamento do processo inflamatório crônico, por não apresentarem efeitos gastroirritantes, inibindo a PGHS-2, e por reduzirem a resposta quimiotática, por ação ao nível da 5-LOX.

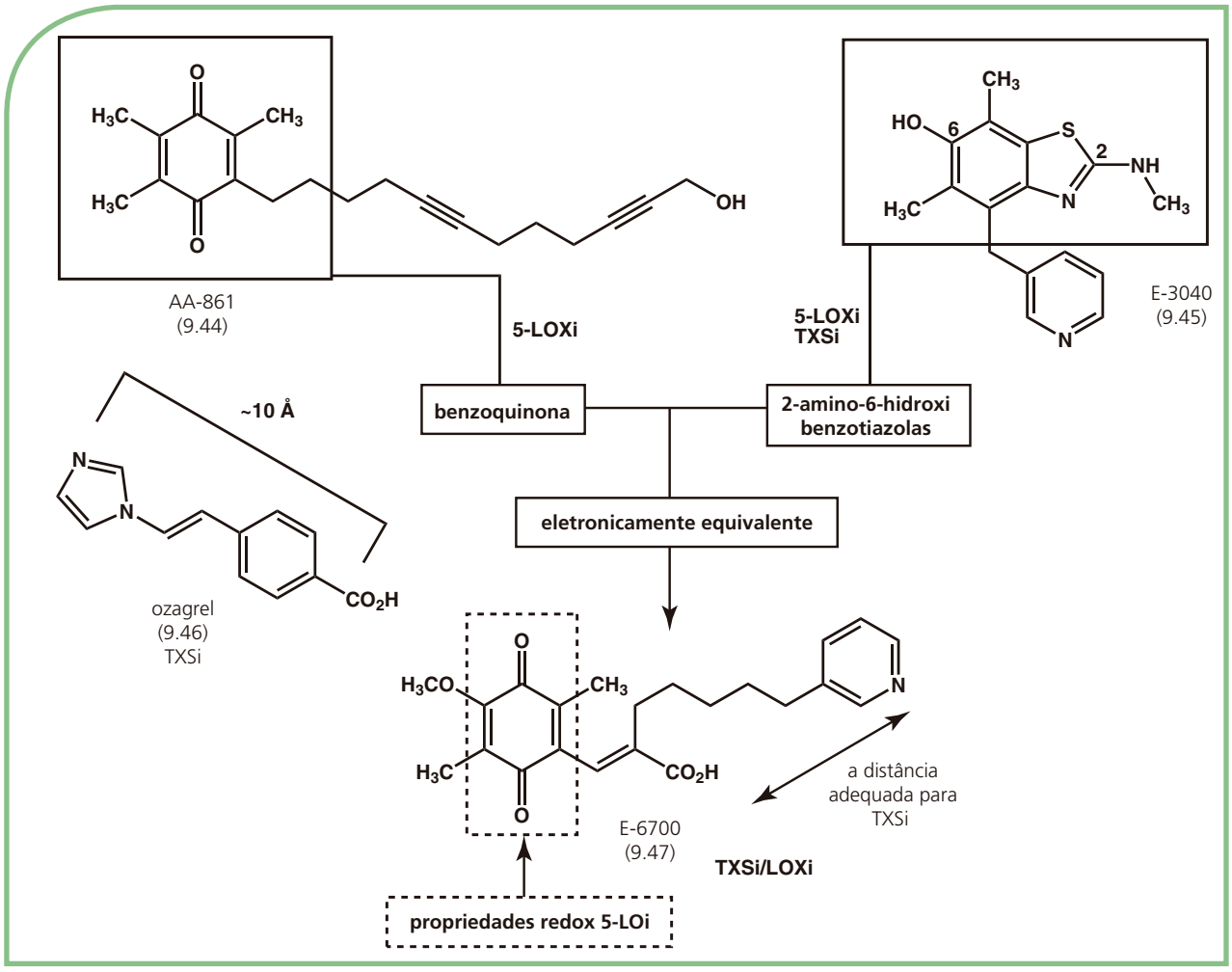


FIGURA **9.35** ▶ GÊNESE DO DERIVADO DUAL E-6700 (9.47), INIBIDOR DUPLO DE TXS E 5-LOX.

O meloxicam (9.48, Figura 9.36)[64] foi descrito como agente AINE apresentando seletividade sobre a PGHS-2. Por outro lado, o derivado BF389 (9.49, Figura 9.36)[65] foi descrito como um inibidor de 5-LOX. Considerando esses dois compostos como protótipos, Barreiro e colaboradores desenharam os derivados híbridos (9.51) e (9.52), como candidatos a fármacos duais, inibidores de PGHS-2 e 5-LOX.[66]

Mantendo a subunidade benzotiazinônica (**a**, Figura 9.36) e incluindo neste sistema condensado a unidade arilmetilsulfona (**c**, Figura 9.36), presente no composto (9.50), inibidor de PGHS-2 estruturalmente relacionado ao rofecoxibe (9.38), a série de derivados híbridos (9.51, Figura 9.36) foi desenhada. Ademais, incluindo no sistema benzotiazinônico (**a**, Figura 9.36) a subunidade 2,4-di-*tert*-butilfenol (**b**, Figura 9.36), presente no BF-389 (9.49), foi construída a série de derivados (9.52, Figura 9.36). Estes compostos foram sintetizados e bioensaiados *in vivo* apresentando o perfil anti-inflamatório desejado.

Estudos recentes do metabolismo de ácidos graxos na carcinogênese têm indicado novos alvos para a prevenção de certos tipos de câncer.[67] A participação das enzimas COX e LOX em certos tipos de cânceres, como o do colo do reto, próstata, pâncreas, pulmão, fígado e pele, tem levado fármacos inibidores destas enzimas, por exemplo,

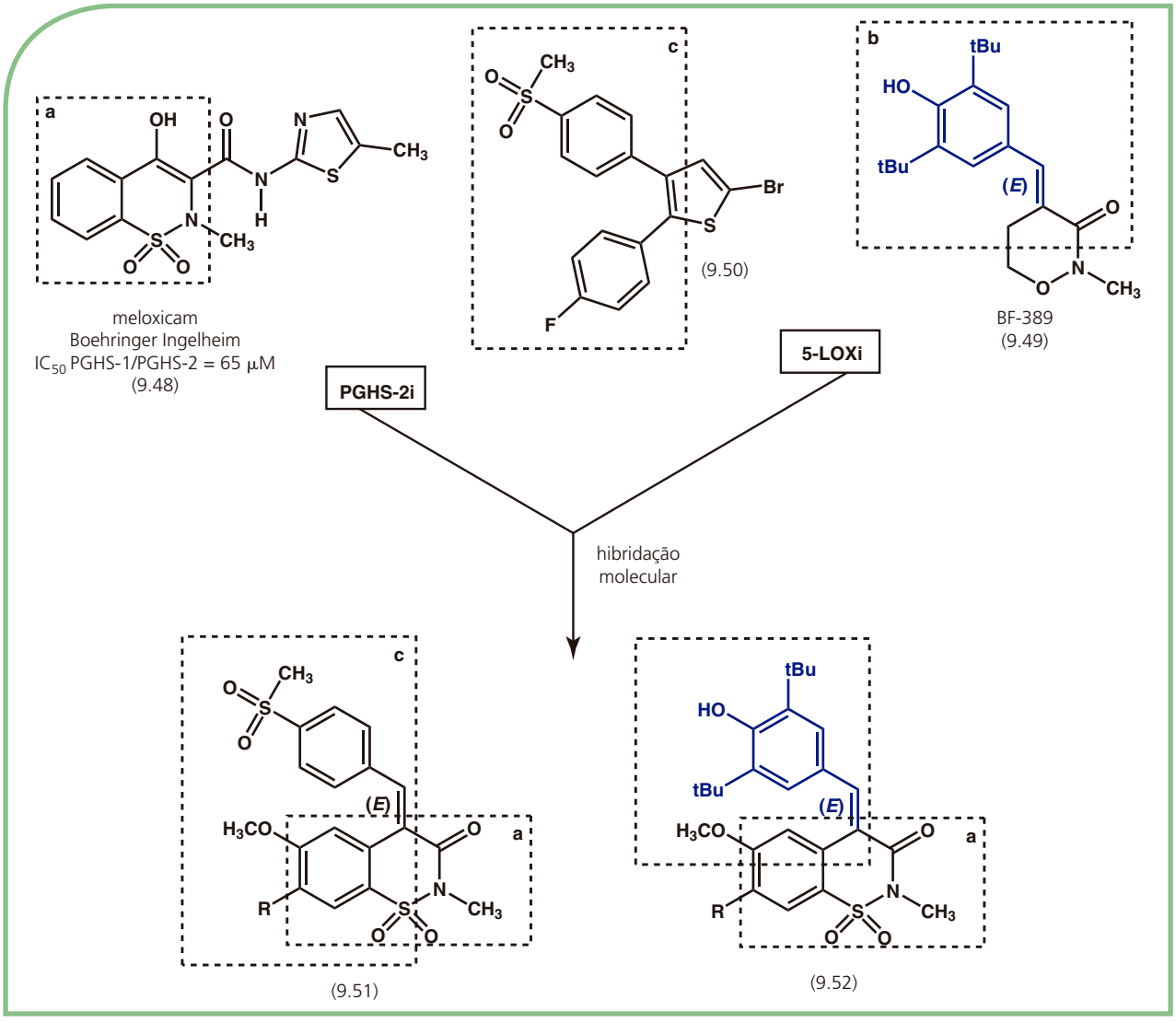


FIGURA **9.36** ▶ GÊNESE DOS DERIVADOS DUAIS (9.51) E (9.52), DESENHADOS COMO INIBIDORES DUPLOS DE PGHS-2 E 5-LOX.

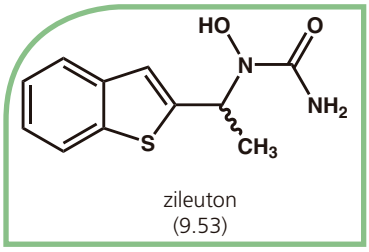


FIGURA **9.37** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO ZILEUTON (9.53).

celecoxibe (9.37), zileuton (9.53, Figura 9.37) e muitos outros, a serem testados em determinados protocolos *in vitro* e *in vivo* relacionados com a proliferação celular.[67] Alguns dos resultados obtidos sugerem fortemente que a atividade antiangiogênica do celecoxibe (9.37) possa estar relacionada com efeitos pró-apoptose, exceto em células prostáticas em que o mecanismo de morte celular programada parece não estar relacionado com a inibição da COX-2. A identificação de farmacóforos inibidores de COX-2 e sua inclusão em novos padrões estruturais podem inspirar o desenho de novos compostos com propriedades carcinostáticas atraentes.

Em 2002, Barbey e colaboradores[68] descreveram o híbrido (9.55, Figura 9.38) com importantes propriedades duais sobre a 5-LOX e a COX-2, incorporando duas subunidades estruturais oriundas do celecoxibe (9.37) e do inibidor de 5-LOX ZD-2138 (9.54).

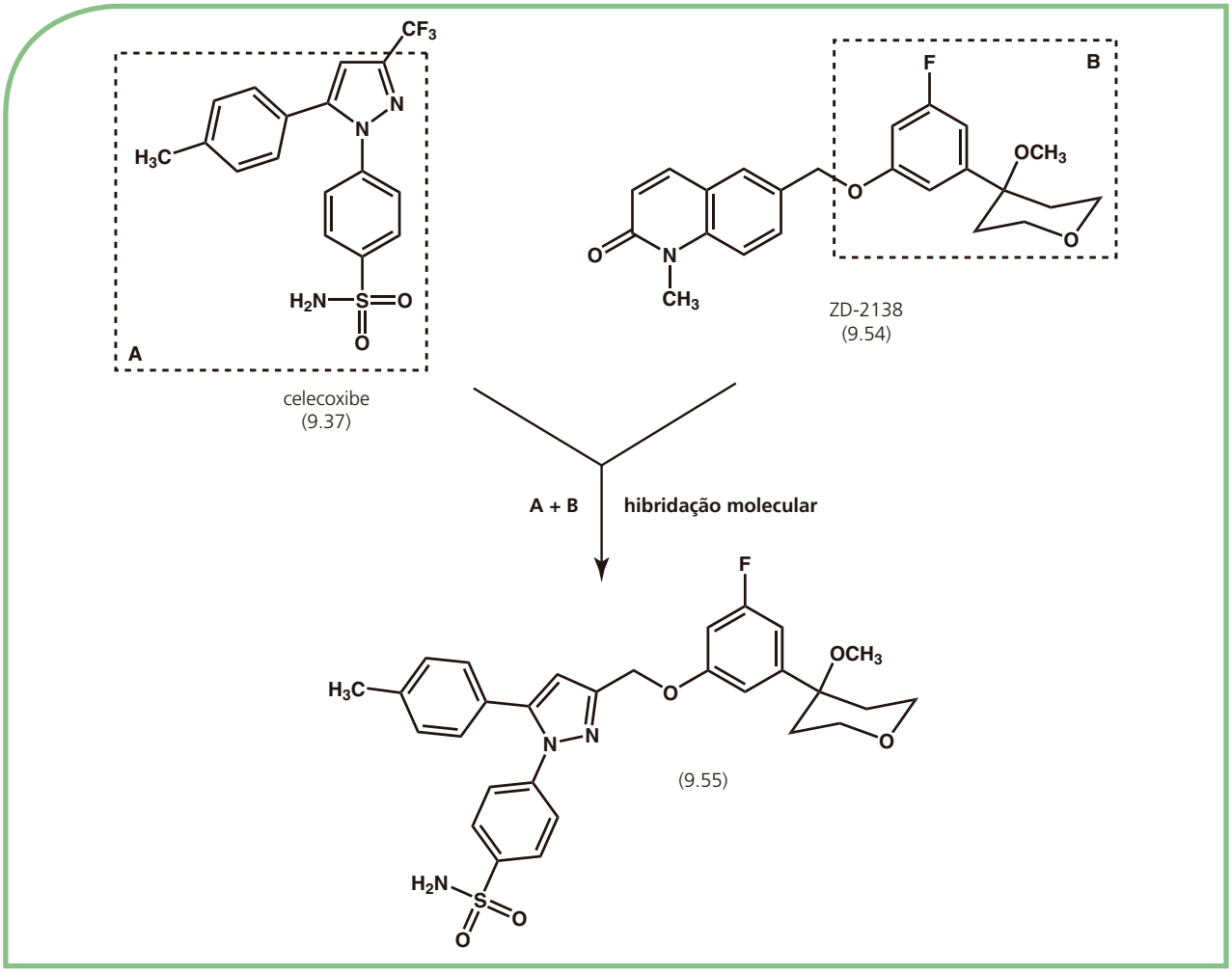


FIGURA **9.38** ▶ GÊNESE DO DERIVADO (9.55), HÍBRIDO MOLECULAR DO CELECOXIBE (9.37) E ZD-2138 (9.54) COM PROPRIEDADES DUAIS COX/LOX INIBIDORAS.

ANTAGONISTAS DUPLOS DE RECEPTORES DE LEUCOTRIENO B_4 E TROMBOXANA A_2

A *hibridação molecular* foi empregada como estratégia para o desenho de novos candidatos a fármacos antiasmáticos, combinando em uma mesma estrutura características de antagonistas de receptores de LTB_4 (BLT) e TXSi (Figura 9.39).[69]

O derivado ácido cloro-fenil-quinolinil-oxalcanoico (9.56, Figura 9.39) foi descrito como um potente antagonista de BLT. A partir do ozagrel (9.46),[70] fármaco antitrombótico que atua inibindo a TXS, Cardoso e colaboradores[69] elegeram o padrão dos novos compostos (9.57 – 9.60), combinando as características dos agentes TXSi com aquelas presentes no derivado antagonista BLT (9.56), a saber: um átomo de nitrogênio básico aromático (**a**, Figura 9.39), capaz de coordenar com o átomo de Fe do CYP450 presente no sítio ativo da TXS; o término ácido carboxílico (**b**, Figura 9.39), necessário às interações iônicas com a TXS; a unidade espaçadora, interfenilênica, representada pelo anel benzênico do ozagrel (**c**, Figura 9.39); a subunidade planar rica em elétrons (**d**, Figura 9.39); e o grupamento *para*-cloro-fenila, como unidade hidrofóbica (**e**, Figura 9.39) dos derivados 9.57 – 9.60.

Os novos derivados foram desenhados de maneira a variar o tamanho da unidade espaçadora (i.e., *linker*) da cadeia ácido carboxílico terminal (Figura 9.39), incluindo um

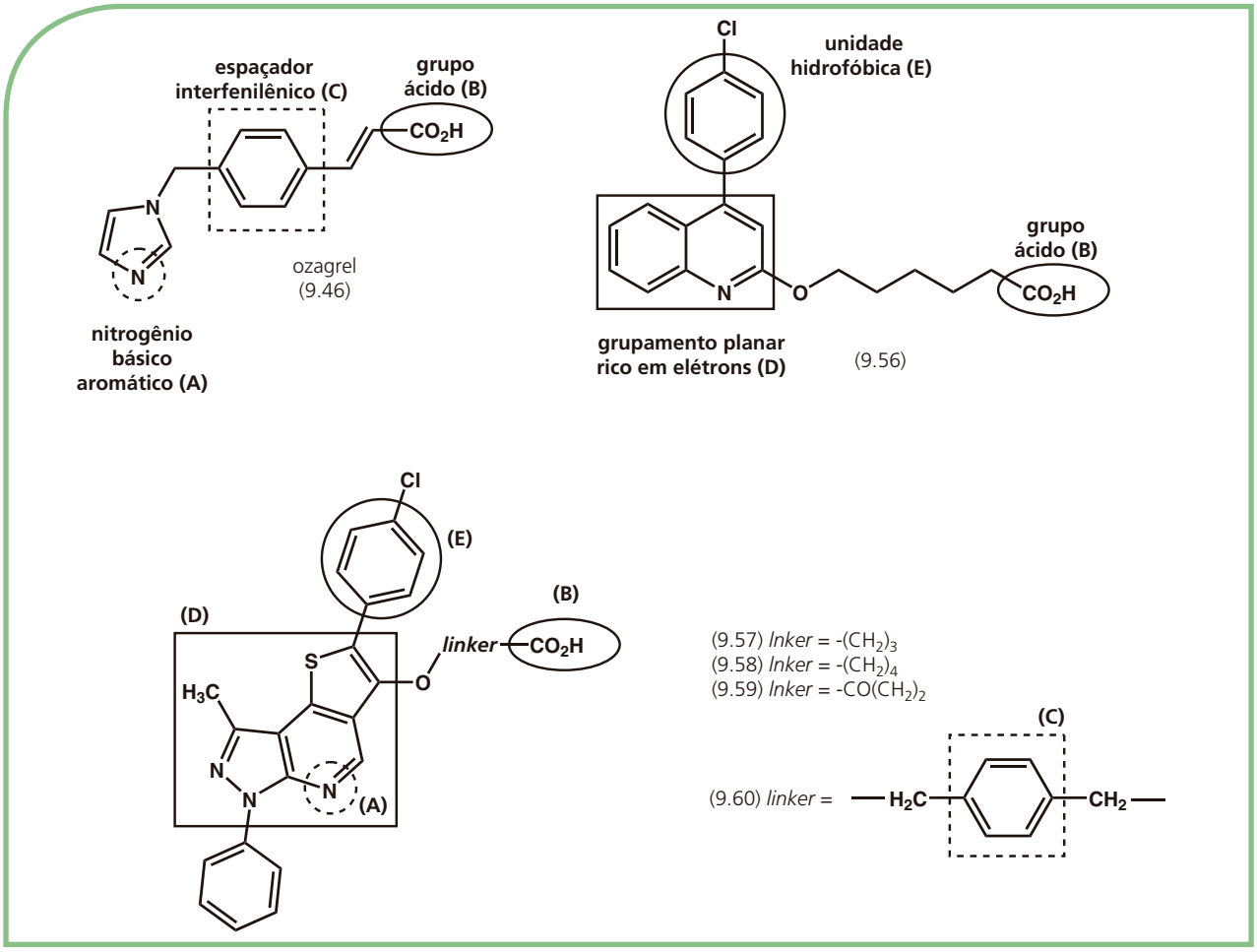


FIGURA **9.39** ▶ GÊNESE DOS NOVOS COMPOSTOS DUAIS **9.57-9.60** A PARTIR DOS PROTÓTIPOS **9.46** E **9.56.**

espaçador planar, fenilênico, de maneira a introduzir características conformacionais diversas na série proposta, que contribuíssem à atividade dual pretendida.

Os novos derivados tricíclicos (9.57-9.60) foram sintetizados e bioensaiados quanto às suas propriedades anti-inflamatórias na pleurisia induzida por carragenina, em ratos, ensaio indicativo da ação anti-BLT. As propriedades TXSi foram investigadas *in vitro* no ensaio da inibição da agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico em plasma rico em plaquetas de coelhos. Os resultados desses ensaios permitiram identificar o composto 9.59 como o mais ativo, apresentando 36% de inibição no ensaio da pleurisia e 100% de inibição da agregação plaquetária, induzida pelo AA, na concentração de 100 μM, o que representa um novo protótipo útil para o tratamento da asma.

Os exemplos de protótipos *duplos* ou *duais*, estudados até aqui, neste capítulo, têm em comum o fato de que seus alvos pertencem a uma mesma janela bioquímica, por exemplo, a cascata do ácido araquidônico. Nesse caso, temos adotado a denominação de *protótipos duplos*, *duais*, *mistos* ou *bivalentes*. Entretanto, a *hibridação molecular* pode ser aplicada para o desenho de novos candidatos a protótipos que sejam reconhecidos simultaneamente por dois alvos, relacionados com a mesma fisiopatologia, mas pertencendo a cadeias bioquímicas distintas. Nesse caso, temos adotado a denominação de protótipos de fármacos *simbióticos*, e alguns exemplos serão estudados a seguir.

NOVOS PROTÓTIPOS CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS SIMBIÓTICOS

Outro interessante exemplo do emprego da *hibridação molecular* no desenho de novos compostos-protótipos de fármacos anti-inflamatórios simbióticos[49] foi descrito pelo LASSBio[40] da UFRJ, referente à gênese estrutural de novos derivados imidazo[1,2-*a*]piridina funcionalizados (9.61), entre os quais merecem destaque os compostos isósteros LASSBio-1135 (9.62) e LASSBio-1141 (9.63) (Figura 9.40).[71]

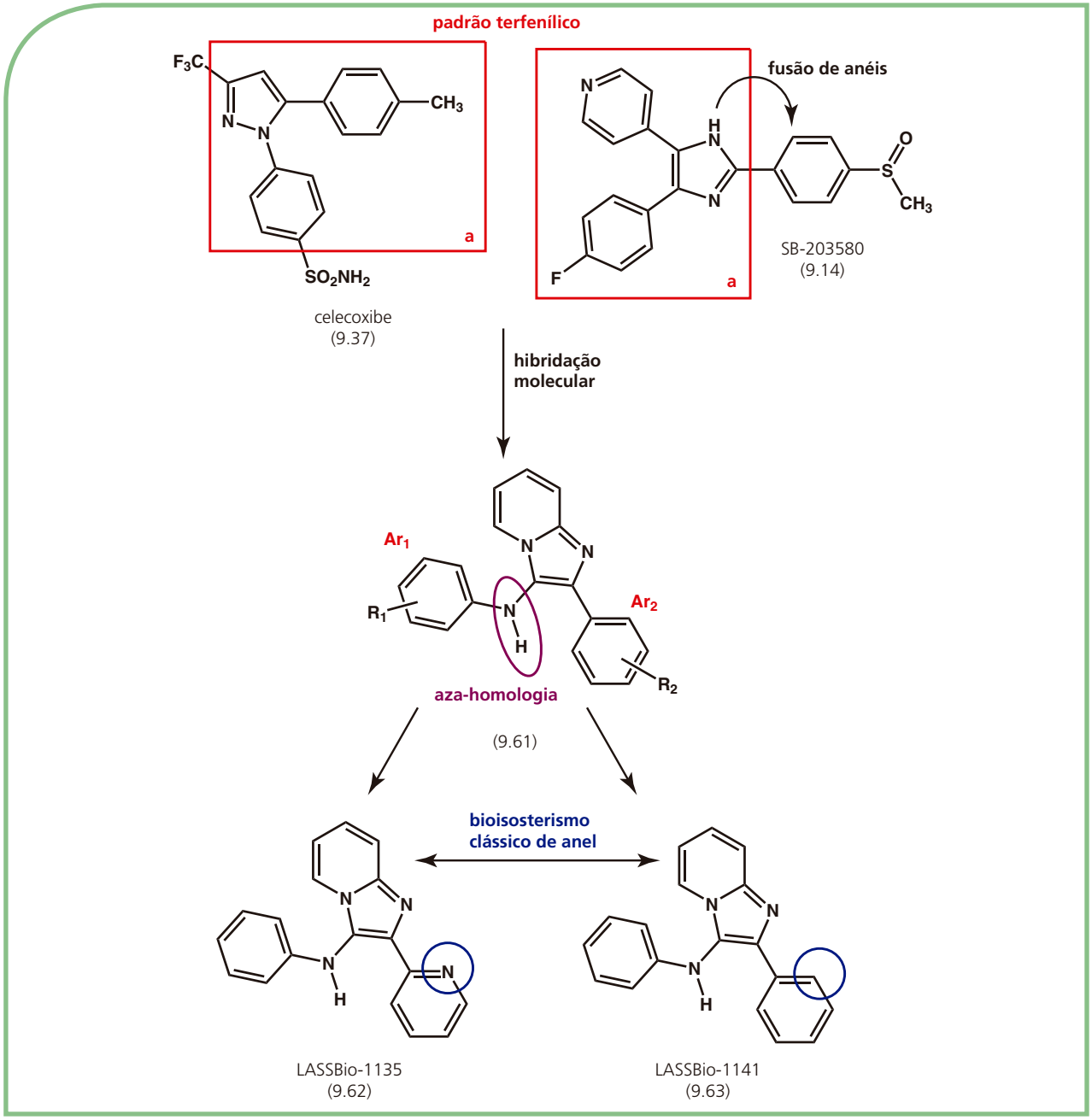


FIGURA **9.40** ▶ HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NA GÊNESE DE PROTÓTIPOS ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANALGÉSICOS DA CLASSE IMIDAZO[1,2-*A*]PIRIDÍNICOS LASSBio-1135 (9.62) E LASSBio-1141 (9.63).

O planejamento desses compostos (9.61) considerou a prévia identificação do padrão do tipo terfenílico (**a**, Figura 9.40) – ou seja, sistema triaromático com um anel central e dois substituintes *orto*-orienatdos – como característica estrutural comum presente em inibidores seletivos das enzimas COX-2 e proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK-p38) (Figura 9.40).[12] Neste contexto, os compostos aza-homólogos (9.61) foram planejados através da hibridação molecular do celecoxibe (9.37), inibidor seletivo de COX-2, com o inibidor de MAPK-p38 SB203580 (9.14), considerando a introdução do sistema azaheterocíclico imidazo[1,2-*a*]piridina, como resultante da fusão dos anéis fenila e imidazola presentes em (9.14).[71] Incluiu-se um novo padrão homólogo pela inclusão da função diarilamina caracterizando um aza-homologia que resultou nos derivados estudados (Figura 9.40). Nesses estudos, após variação dos substituintes nos anéis aromáticos ou heteroaromáticos (Ar_1) e (Ar_2), foi possível identificar o potente perfil anti-inflamatório e analgésico do composto LASSBio-1135 (9.62), como consequência da combinação de suas atividades inibitórias da COX-2 e da MAPK-p38. A nova substância 9.62 apresentou moderada atividade inibitória da COX-2 (IC_{50} = 18 μM) e reverteu a hiperalgesia térmica induzida por capsaicina quando administrada por via oral na dose de 100 μmol/kg, de forma similar ao inibidor de MAPK-p38 SB203580 (9.14). Adicionalmente, o composto 9.62 apresentou atividade similar ao celecoxibe (9.37) no modelo de edema de pata de rato induzido por carragenina (33% de inibição a 100 μmol/kg). Outro derivado com importantes propriedades analgésicas e anti-inflamatórias desta série foi o bioisótero LASSBio-1141 (9.63, Figura 9.40), no qual o substituinte piridínico de LASSBio-1135 (9.62) foi substituído por um anel fenila em LASSBio-1141 (9.63), que, apesar da similaridade molecular, não apresentou propriedades inibitórias sobre a COX-2 na concentração estudada. A despeito desta evidência, LASSBio-1141 (9.63) também foi capaz de atenuar a hiperalgesia térmica induzida por capsaicina (100 μmol/kg, *p.o.*) e reduzir o edema de pata de rato induzido por carragenina (ED_{50} = 14,5 μmol/kg) com maior potência que o celecoxibe, embora apresente outro mecanismo farmacológico de ação.[71]

NOVOS PROTÓTIPOS CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTIASMÁTICOS SIMBIÓTICOS

A estratégia de *hibridação molecular* foi explorada por Ohshima e colaboradores,[72] para o desenho estrutural de novos candidatos a protótipos simbióticos de agentes antiasmáticos, atuando como antagonista duplo de receptores histaminérgicos (H_1) e de TXA_2 (TP). Os mesmos autores desenharam por variação estrutural simples dos protótipos iniciais, pertencentes à classe dibenzoxepínico, novos derivados com afinidade simultânea para a tromboxana-sintase (TXS) e para os receptores H_1. O principal representante desta nova abordagem para o tratamento da asma foi o composto KF-15766 (9.66, Figuras 9.41 e 9.42), que apresentou para o isômero *Z* uma constante de afinidade de 20 e 740 nM para os receptores H-1 e de TXA_2, respectivamente. O análogo estruturalmente simplificado ao nível da insaturação exocíclca apresentou-se como um ligante menos eficaz para os receptores H_1 (Ki = 0,35 μM) e com um valor de IC_{50} de 14 nM para a TXS.

Uma abordagem moderna para o desenho de fármacos antiasmáticos simbióticos considera a participação de quimiocinas do tipo CC na fisiopatologia da asma e de outras doenças pulmonares crônicas como a *doença pulmonar obstrutiva crônica* (DPOC).[73,74] A indução da hiper-reatividade brônquica e da secreção de citocinas e imunoglobulinas produzidas pela ativação de receptores CCR-3 e CCR-4 em linfócitos T do tipo Th2, eosinófilos, mastócitos e basófilos, tem estimulado o desenvolvimento de antagonistas como uma abordagem terapêutica moderna para o tratamento da asma e de outras patologias inflamatórias de vias respiratórias.[75] No LASSBio[40] da UFRJ, aplicou-se a estratégia de *hibridação molecular* no desenho de novas *N*-acilidrazonas (NAH) 1,3-benzodioxólicas (9.67) (Figura 9.43), planejadas como antagonistas duplos de receptores de quimiocinas CCR-3 e CCR-4, candidatos a novos fármacos antiasmáticos.[76] O desenho molecular desses compostos (9.67) considerou a hibridação molecular de

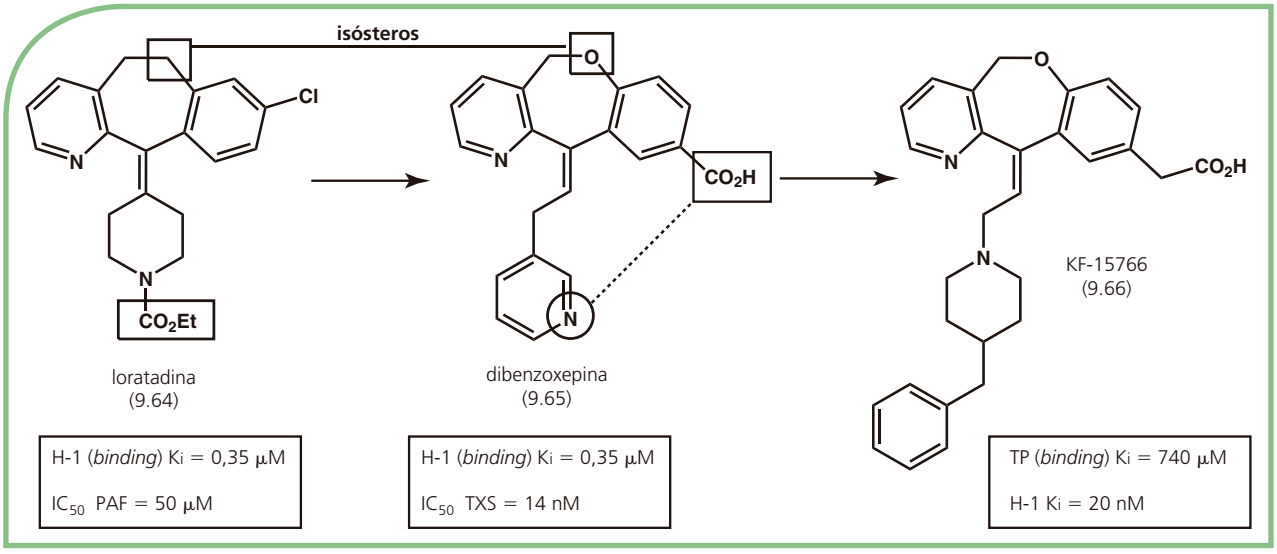


FIGURA 9.41 ▶ GÊNESE DO DERIVADO HÍBRIDO KF-15766 (9.66) A PARTIR DOS PROTÓTIPOS LORATADINA (9.64) E DIENZOXEPINA (9.65).

antagonistas seletivos de CCR-4 e CCR-3, previamente descritos na literatura como os compostos naftilsulfonamídico (9.68)[77] e o derivado toluilamida (9.69),[78] a partir do reconhecimento dos grupos farmacofóricos identificados como a função básica ionizável *N*-benzilpiperidina (**B**, Figura 9.43) e as demais similaridades moleculares existentes entre os ligantes destes receptores. A gênese dos novos derivados (9.67) identificou a subunidade biofórica 1,3-benzodioxola (**A**, Figura 9.43)[76] como isostérica dos grupo naftila de 9.68 (**A'**, Figura 9.43) e toluila de 9.69 (**A"**, Figura 9.43), além da introdução da função espaçadora *N*-acilidrazona de caráter "privilegiado",[79] conectada a um resíduo de aminoácido (p. ex., glicina, sarcosina ou prolina). Os derivados sulfamil-*N*-acilidrazônicos LASSBio-1641 (9.70), LASSBio-1642 (9.71) e LASSBio-1765 (9.72) apresentaram importante efeito anti-inflamatório no modelo de inflamação pulmonar induzida por LPS, em camundongos, com redução do infiltrado celular no sítio inflamatório, especialmente quanto à infiltração de neutrófilos e eosinófilos, cuja quimiotaxia é promovida pela ação de quimiocinas, como a eotaxina-1, ligante endógeno dos receptores CCR-3. Esses compostos, ainda foram capazes de inibir o aumento da hiper-reatividadde das vias aéreas e elastância pulmonar induzidas por metacolina, apresentando perfil farmacológico compatível com o antagonismo duplo dos receptores CCR-3 e CCR-4.

A Figura 9.44 ilustra o perfil de interação do composto *N*-acilidrazônico apresentando o resíduo de *S*-prolina LASSBio-1641 (9.70) como os modelos dos receptores CCR-3 (Figura 9.44A) e CCR-4 (Figura 9.44B), construídos por modelagem comparativa com o receptor CXCR4 (PDB ID 3ODU).[80]

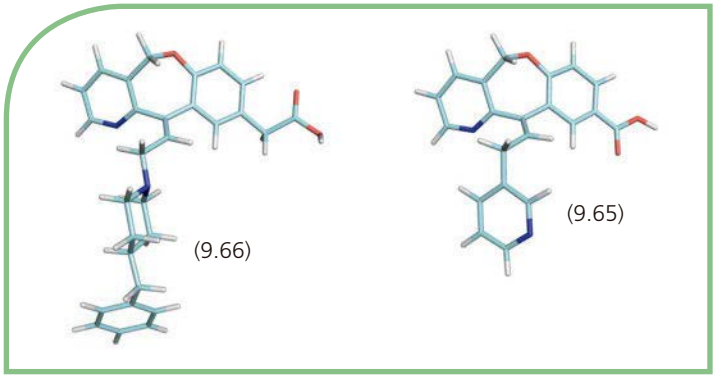


FIGURA 9.42 ▶ VISÃO ESTÉRICA DO DERIVADO DUAL KF-15766 (7.66), À ESQUERDA, E DO DERIVADO DIBENZOXEPINA (9.65), À DIREITA.

CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS SIMBIÓTICOS

A estratégia de *hibridação molecular* para a identificação de protótipos de fármacos simbióticos foi empregada para o desenho dos derivados híbridos de compostos di-hidropiridínicos (DHP),

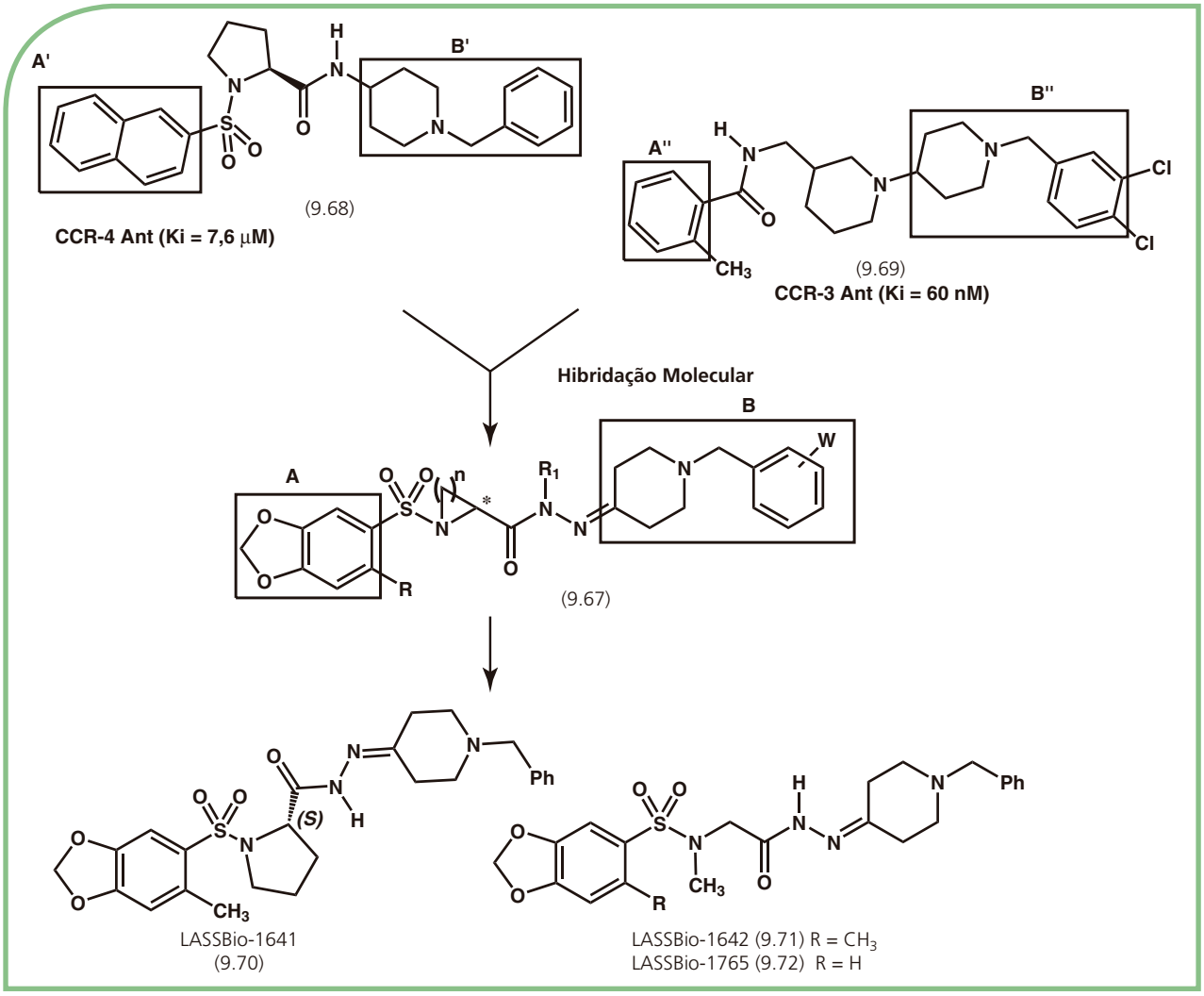


FIGURA **9.43** ▶ NOVAS 1,3-BENZODIOXOLIL-*N*-ACILIDRAZONAS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS CCR-3 E CCR-4 PLANEJADAS POR HIBRIDAÇÃO MOLECULAR.

utilizados no tratamento da hipertensão, atuando como antagonistas de canais de cálcio e inibidores de TXS.[81]

Considerando os dados disponíveis de SAR para os derivados DHP, e aqueles essenciais para a atividade TXSi, particularmente detalhados pelo modelo de Kato e colaboradores,[82] pesquisadores dos laboratórios Farmitália Carlo Erba, em Milão, desenharam os compostos simbióticos, obtidos por hibridação molecular, em que a unidade aromática presente nos derivados DHP (9.73, Figura 9.45) foi modificada para conter a introdução de um anel *N*-heteroaromático (p. ex., imidazola), capaz de distanciar-se *ca.* 10 Å do grupamento éster presente no anel di-hidropiridínico funcionalizado dos derivados DHP ativos (Figura 9.45). Entre os compostos sintetizados, destacou-se o composto simbiótico FEC-24265 (9.74, Figura 9.46), que apresentou IC_{50} = 0,17 μM na inibição da bioformação de TXB_2 e IC_{50} = 0,06 μM em modelos de antagonismo de canais de cálcio, validando a estratégia de desenho molecular adotada. Estudos de modelagem molecular com esta substância indicaram a distância de 8,4 Å entre o átomo *N*-3 do sistema imidazólico e o grupamento éster, na conformação bote adotada pelos derivados DHP (Figura 9.45).

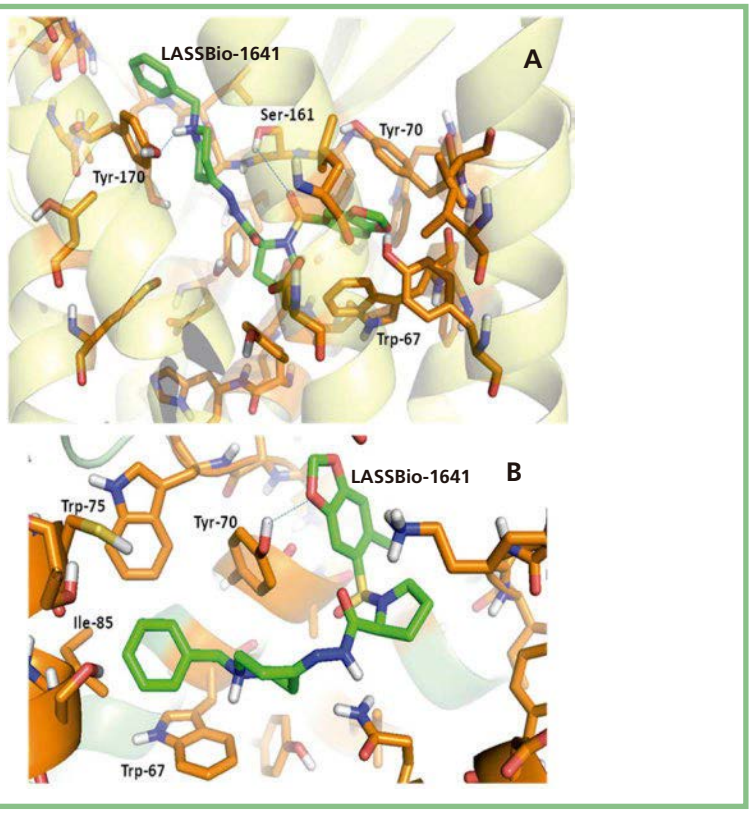


FIGURA **9.44** ▶ INTERAÇÃO DO ANTAGONISTA DUPLO DOS RECEPTORES DE QUIMIOCINAS CC LASSBio-1641 (9.70) COM OS MODELOS POR HOMOLOGIA DOS RECEPTORES CCR-3 (**A**) E CCR-4 (**B**). OS AMINOÁCIDOS ASSINALADOS ESTÃO ENVOLVIDOS NO RECONHECIMENTO MOLECULAR DO LIGANTE PELO RESPECTIVO BIORRECEPTOR.

CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS SIMBIÓTICOS

Recentemente significativos esforços de pesquisa têm sido realizados em busca de novos agentes antitrombóticos atuando ao nível dos receptores de trombina e da integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$. A integrina, também conhecida como receptor de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa),[83] é um receptor de superfície celular responsável pelo reconhecimento de moléculas de adesão plaquetária como o fibrinogênio (Fg). A interação do Fg aos receptores GPIIb/IIIa é mediada pelo reconhecimento da sequência RGD, constituída pela tríade de aminoácidos Arg-Gly-Asp (RDG) presente na estrutura primária de proteínas, como fibronogênio, fibronectina e fator de von Willebrand, e constitui etapa essencial para os processos de adesão e agregação plaquetária. O eptifibatide (9.75, Integrelin®), dos laboratórios Schering-Plough, é um derivado peptídico sintético que contém a tríade RGD,[84] enquanto o tirofibano (9.76, Aggrastat®),[85] da Merck, lançado em 1999, constitui derivado peptídeo-mimético, apresentando subunidades que mimetizam a sequência RGD. Ambos os compostos (9.75 e 9.76, Figura 9.47) são fármacos antiplaquetários que atuam através de ação antagonista seletiva dos receptores GPIIb/IIIa. Entretanto, para se obter o efeito antitrombótico mais eficiente, geralmente, na prática clínica, realiza-se uma combinação de fármacos com ações anticoagulantes e antiplaquetárias. Essas observações atraíram a atenção de diversos grupos de pesquisa para o estudo de agentes simbióticos, atuando sobre receptores relacionados com a agregação plaquetária, como o GPIIb/IIIa, e com a cascata de coagulação sanguínea.

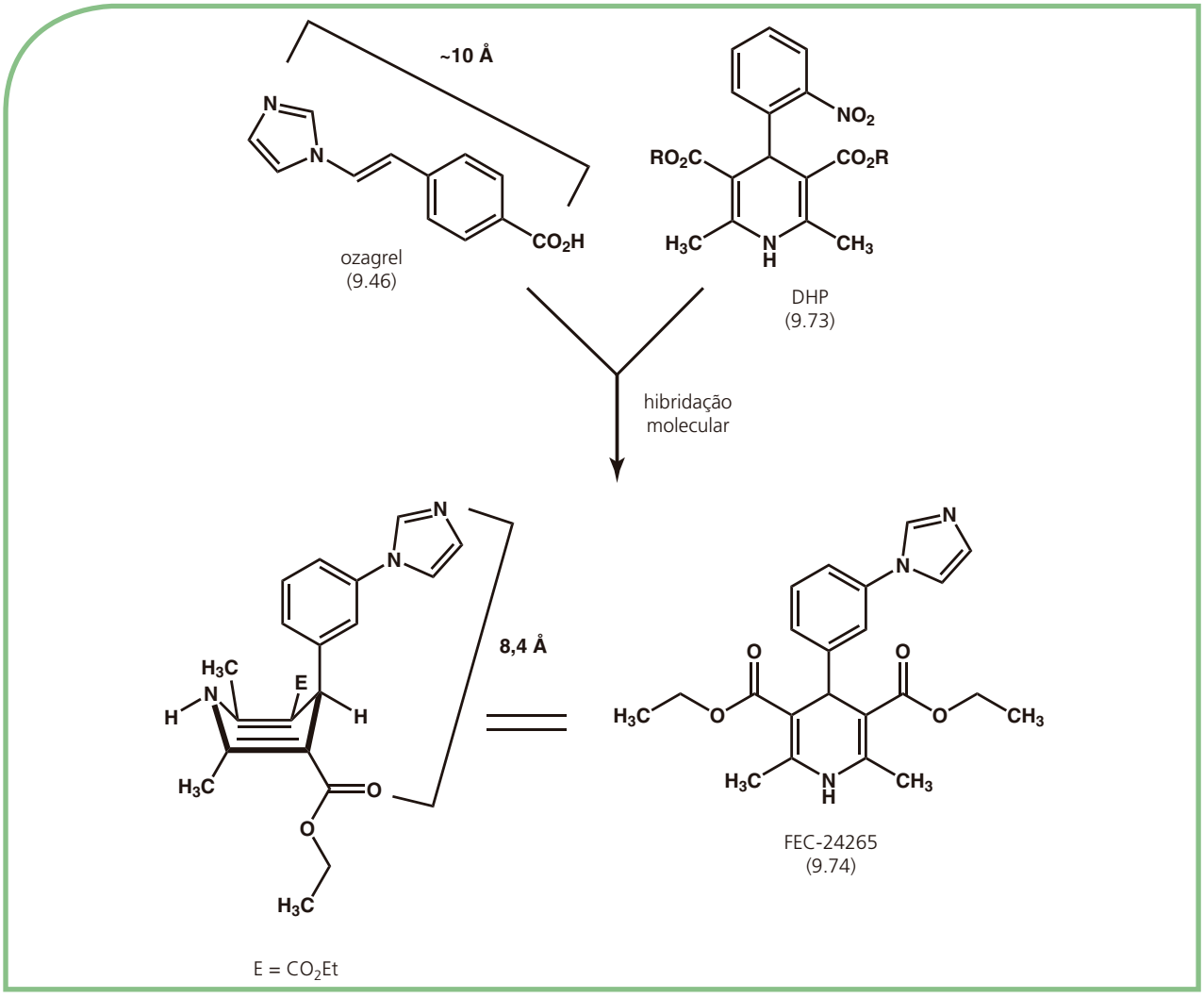


FIGURA **9.45** ▶ GÊNESE DO COMPOSTO SIMBIÓTICO FEC-24165 (9.74) A PARTIR DOS PROTÓTIPOS OZAGREL (9.46) E DPH (9.73).

No LASSBio[40] da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Lima e colaboradores[86] aplicaram a estratégia da hibridação molecular para obter novos compostos simbióticos desenhados como candidatos a fármacos antitrombóticos. Os novos compostos 9.83 foram planejados como híbridos entre os protótipos ximelagatrano (9.77)[87,*] e arilsulfonato (9.78),[88] inibidores de trombina, com ações anticoagulantes, e o protótipo *N*-acilidrazônico 9.79 (LASSBio-294),** com propriedades antiplaquetárias (Figura 9.48). A arquitetura molecular dos derivados arilsulfonatos-*N*-acilidrazônicos (9.81 – 9.86) foi construída de modo a preservar as principais subunidades farmacofóricas para as atividades propostas, representadas pelo fragmento diarilsulfonato clorado **A** (Figura 9.48), subunidade polar **B** presente no ximelagatrano (Figura 9.48) e *N*-acilidrazona (NAH) **C** de LASSBio-294 (Figura 9.48). Posterior troca isostérica do grupamento *N*-hidroxi-benzamidina **B** de 9.80 (Figura 9.48), por funcionalidades de pKa variável, foi realizada com o objetivo de otimizar as propriedades farmacocinéticas dos protótipos 9.77 e 9.78, resultando na construção de série congênere de novos derivados híbridos (9.81 – 9.86, Figura 9.48). A avaliação farmacológica desta série congênere evidenciou potentes propriedades inibidoras da agregação plaquetária em plasma rico em plaquetas de coelho e humano, induzida por trombina e por ácido araquidônico, evidenciando um mecanismo

* Em fevereiro de 2006, a Astrazeneca anunciou a retirada de seu antitrombótico oral ximelagatrano (Exanta®),[82] que atua como um pró-fármaco, após constatar em seus ensaios clínicos o potencial hepatotóxico desde pró-fármaco.

** LASSBio-294, veja em Barreiro.[89]

duplo de ação, antecipado quando do planejamento molecular. Neste ensaio, destacou-se o composto 9.86 (Figura 9.49) apresentando o término imínico aromático substituído por um grupamento ácido carboxílico que foi, posteriormente, modificado para obtenção dos regio-isômeros 9.87 e 9.88 (Figura 9.49); estes se mostraram igualmente ativos, embora com perfil de seletividade trombina *versus* metabólitos da cascata do ácido araquidônico distintos. Os três compostos, LASSBio-693 (9.86), LASSBio-743 (9.87) e LASSBio-752 (9.88) mostraram-se bastante ativos no modelo *in vivo* de tromboembolismo induzido por trombina, em camundongos, quando ensaiados na dose de 100 μmol/Kg via oral.

Uma alternativa ainda pouco explorada para o desenho de ligantes múltiplos, sejam agentes duais ou simbióticos, foi empregada por Hanano e colaboradores,[90] que desenvolveram o modulador de citocinas 9.89 com propriedades anti-TNFα e potencializadoras da ação da IL-10, representando um atraente protótipo para o tratamento de quadros inflamatórios (Figura 9.50). Esta substância com efeitos duais foi desenhada a partir de um único protótipo de ação central, com afinidade nanomolar sobre múltiplos receptores, por exemplo, dopaminérgicos D_2 e seroninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_2 e 5-HT_3), além de ter ação no TNFα e na IL-10.

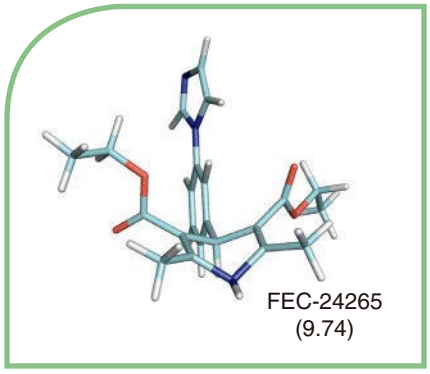


FIGURA **9.46** ▶ VISÃO ESTÉRICA DO DERIVADO SIMBIÓTICO FEC-24265 (9.74) (PYMOL 1.4).

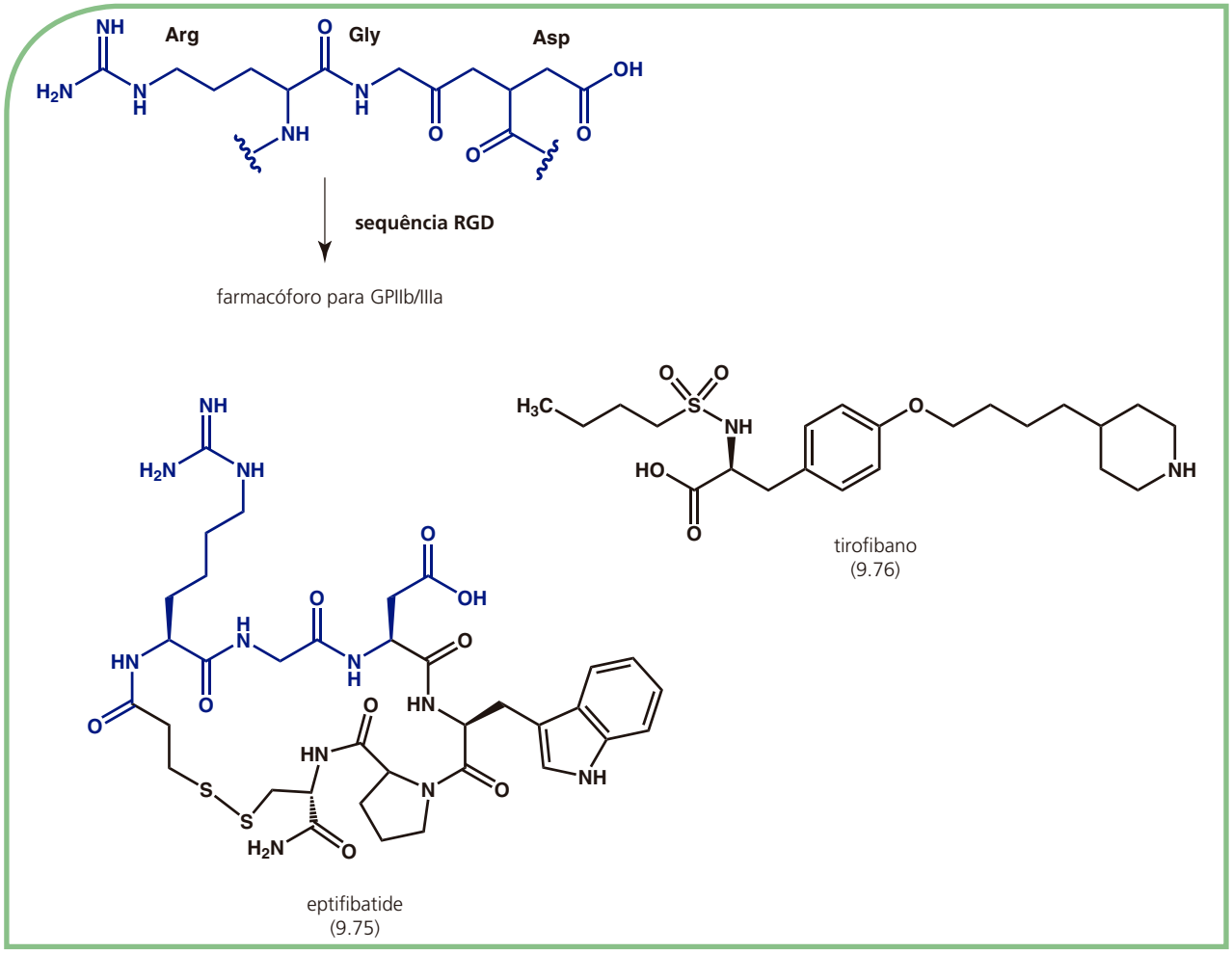


FIGURA **9.47** ▶ TRÍADE RGD E ESTRUTURAS DO EPTIFIBATIDE (9.75) E TIROFIBANO (9.76).

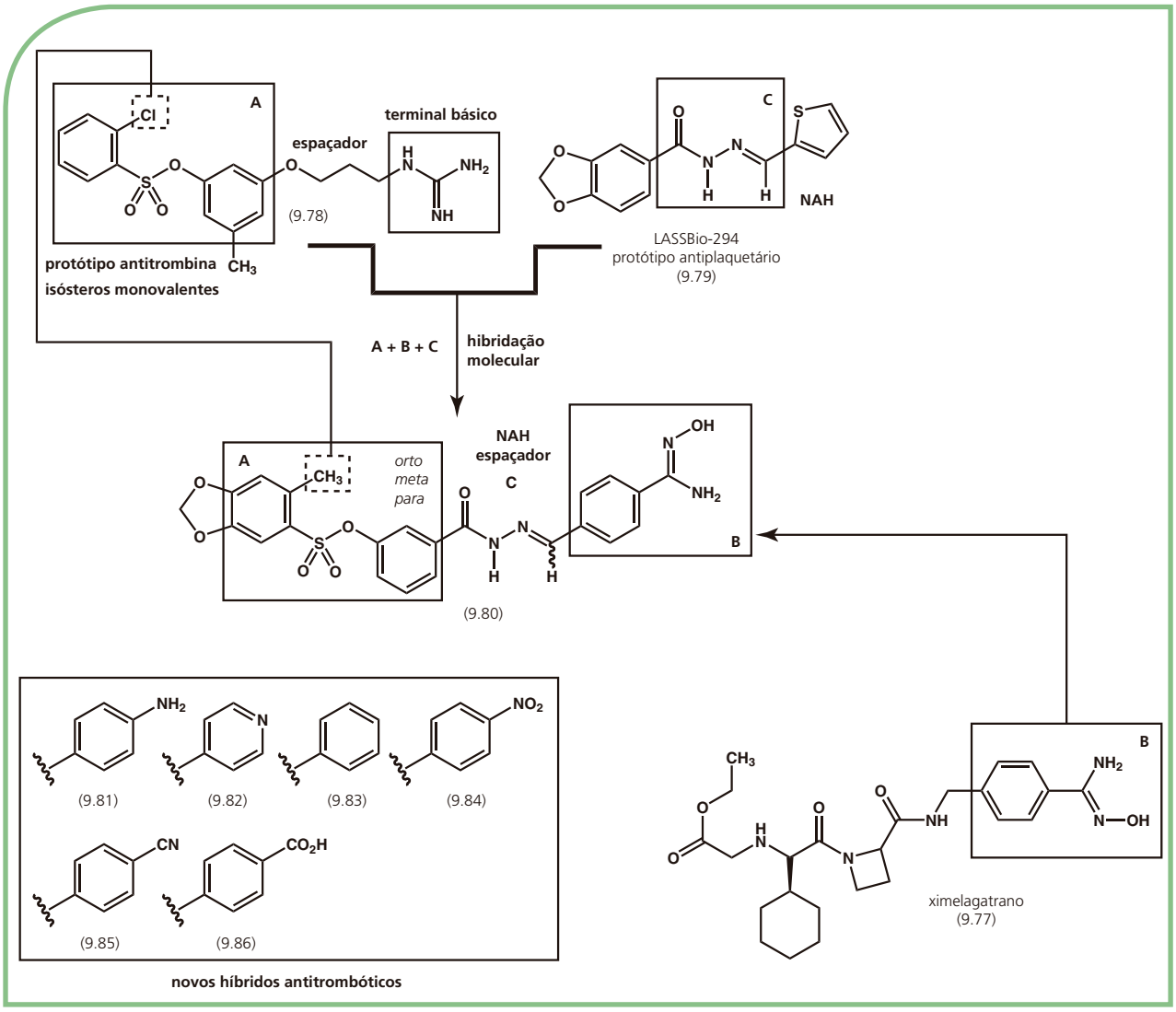


FIGURA **9.48** ▶ ANTITROMBÓTICOS SIMBIÓTICOS COM ATIVIDADE ANTICOAGULANTE E ANTIPLAQUETÁRIA.

O DESENHO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS SIMBIÓTICOS

Os inibidores seletivos de COX-2 representam, conforme já estudado, importante categoria terapêutica com indicações para o tratamento de diversos quadros inflamatórios, tendo, mais recentemente, aplicações no controle de determinados tipos de câncer e da progressão da doença de Alzheimer.[91,92] O uso clínico desta classe de AINE indicou sua cardiotoxicidade, associada à capacidade de reduzir a formação de prostaciclina (PGI_2), o que resulta em favorecimento de icosanoides trombogênicos como o TXA_2.[93,94] Os efeitos cardiovasculares dos inibidores seletivos de COX-2 são objeto de intenso debate quanto aos benefícios terapêuticos de seu emprego, com inúmeros artigos recentes dedicados ao tema na literatura.[93,94]

Em função deste quadro, o conceito de fármaco simbiótico aparece para os inibidores de COX-2 como atraente alternativa de desenvolvimento, visto que, associando-se aos efeitos inibidores da COX-2 uma ação doadora de óxido nítrico (NO), importante mediador celular gasoso,[95] tem-se favorecido múltiplos efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular, promovendo vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e modulação da adesão celular ao endotélio vascular, propriedades farmacológicas que, reunidas,

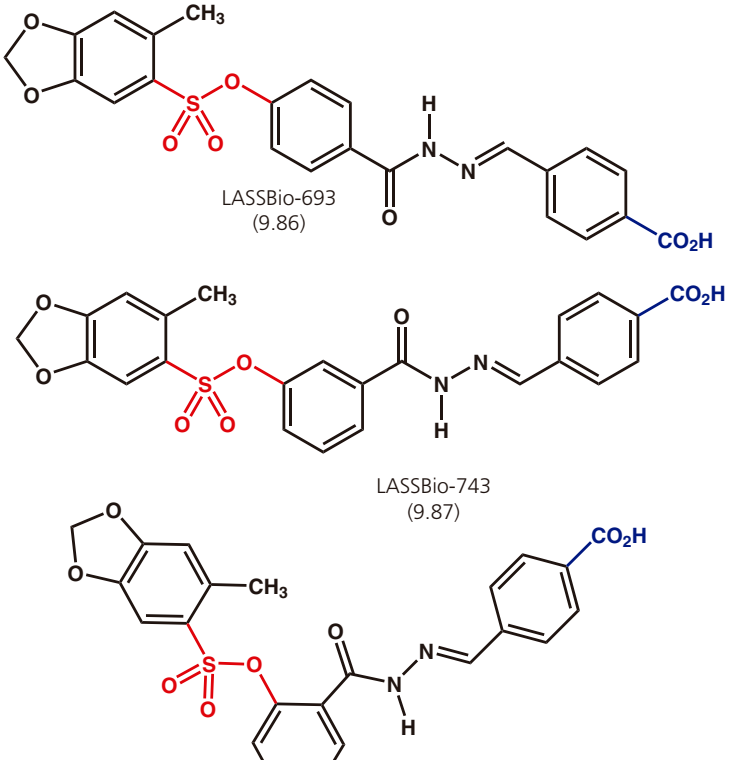


FIGURA **9.49** ▶ DERIVADOS *N*-ACILIDRAZÔNICOS SIMBIÓTICOS COM ATIVIDADE ANTICOAGULANTE E ANTIPLAQUETÁRIA.

mostram-se favoráveis para contrabalançar os efeitos cardiotóxicos de inibidores seletivos de COX-2. Ademais, o NO induz na mucosa estomacal aumento do fluxo sanguíneo com benefícios no mecanismo de citoproteção.

Recentemente, Chegaev e colaboradores[96] das Universidades de Torino, Itália, e de Genebra e Lausanne, Suíça, desenvolveram novos padrões imidazólicos para inibidores de COX-2, representado pelo cimicoxibe (9.90, Figura 9.51), substância em fase 1 de ensaios clínicos. Adotando este composto como protótipo e explorando a presença da subunidade metoxila em C-4' do núcleo aromático benzênico, substituinte da posição 5 do sistema heteroaromático deste novo AINE, os mesmos autores introduziram um fragmento nitrato orgânico, NO-doador, originando o composto 9.91 (Figura 9.51). Os resultados da avaliação farmacológica deste composto indicaram que sua propriedade inibidora de COX-2 foi mantida, enquanto as ações promovidas pela liberação de NO eram detectadas, caracterizando esta nova substância como um novo agente simbiótico inibidor da COX-2 e doador de NO.[96]

O complexo processo da fisiopatologia da resposta inflamatória envolve diversos mediadores de distintas cadeias bioquímicas, como os ácidos graxos, representado principalmente pela cascata do ácido araquidônico (CAA), na qual se encontram diversos alvos terapêuticos já estudados, úteis para o tratamento de estados inflamatórios agudos e crônicos. Associam-se, entre os alvos possíveis para o controle da inflamação, aqueles relacionados com a proteína quinase ativada por mitógeno p-38 (MAPK-p38),[12,97] com algumas

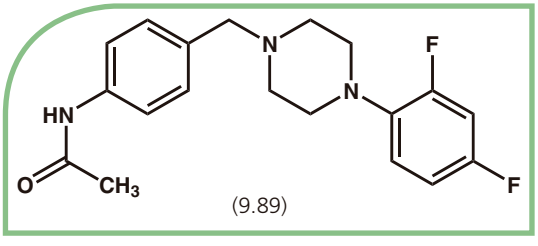
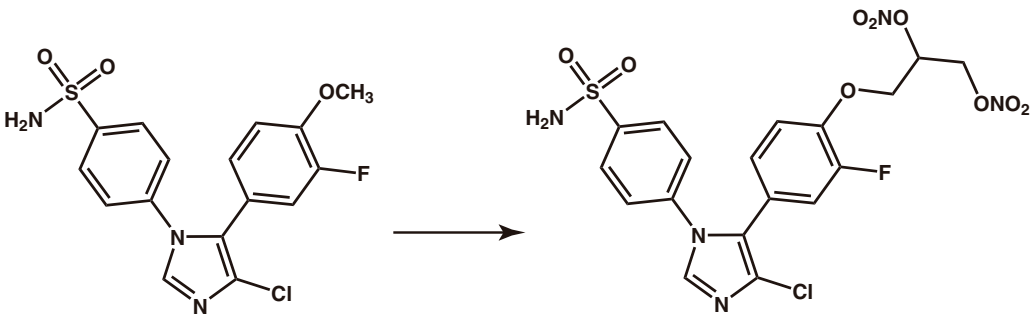


FIGURA **9.50** ▶ ESTRUTURA DO AGENTE DUAL (9.89).



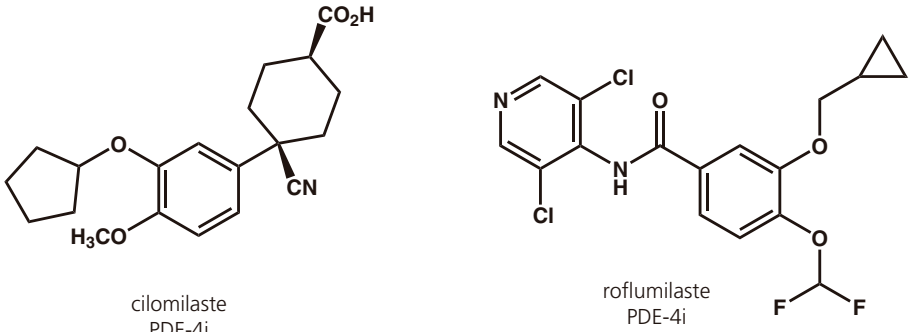
cimicoxibe
(9.90)

novo simbiótico COX-2i/NO-doador
(9.91)

FIGURA **9.51** ▶ AGENTE SIMBIÓTICO (9.91) DOADOR DE NO E COX-2 INIBIDOR, DESENHADO A PARTIR DO PROTÓTIPO CIMICOXIBE (9.90).

metaloproteínas como fosfodiesterases (PDEs, PDE-1-11),[98,99] especialmente a isoforma 4, e a citocina fator de necrose tumoral α (TNF-α).[100] Os dois últimos alvos já validados terapeuticamente, isto é, com fármacos aprovados para uso em clínica, como o cilomilaste (9.92, Ariflo®, GSK)[101] e roflumilaste (9.93)[102] (Figura 9.52) – com indicações aprovadas para o tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)[73,74] – e o infliximabe (Remicade®),[103] biofármaco que atua como anticorpo monoclonal anti-TNFα, de uso injetável e de custo elevado, indicado para o tratamento da doença de Crohn, entre outros quadros crônicos degenerativos severos como artrite reumatoide, psoríase e esclerose múltipla. O emprego desse fármaco anti-TNFα reduz as defesas imunológicas do paciente de forma severa, facilitando infecções oportunistas como a tuberculose. Outros biofármacos anti-TNFα são etanercepte (receptor de TNF-α solúvel, Enbrel®),[104] adalimumabe (Humira®),[105] este em fase final de ensaios clínicos, e, ainda, rituximabe (Rituxan®),[106] abatacepte, natalizumabe (Tyzabri®),[107] que encontram-se em estudos clínicos, com expectativas de que provoquem menos efeitos secundários.

Este quadro indica ser desejável a obtenção de novos compostos-protótipos, isto é, micromoléculas, candidatos a novos fármacos anti-inflamatórios atuando com propriedades duplas ao nível da inibição da PDE-4 e anti-TNFα. Ademais, conjugando-se estas atividades em uma mesma micromolécula, pode-se assegurar os efeitos anti-inflamatórios desejados caracterizando-se como um novo agente simbiótico, capaz de modificar o quadro da doença inflamatória (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drugs*), representando uma inovação farmacológica.



cilomilaste
PDE-4i
(9.92)

roflumilaste
PDE-4i
(9.93)

FIGURA **9.52** ▶ ESTRUTURAS DO CILOMILASTE (9.92) E ROFLUMILASTE (9.93).

Neste sentido, no LASSBio[40] da Universidade Federal do Rio de Janeiro foi descoberta uma nova substância com estas características, atuando como inibidor de PDE-4 e com propriedades moduladoras da ação do TNF-α, sendo, portanto, um autêntico protótipo de fármacos DMARD simbiótico.[108] O desenho molecular dessa nova classe de agentes simbióticos está ilustrado na Figura 9.54.[108]

A talidomida (9.94)[109] é uma molécula com triste passado que foi abolida por muito tempo do arsenal terapêutico contemporâneo e que, surpreendentemente, voltou a ser usada com indicações precisas para o controle da dor do granuloma lepromatoso, tendo sido empregada no Brasil para esse fim. Os estudos do mecanismo farmacológico da ação anti-inflamatória da talidomida tiveram enorme contribuição de pesquisadores brasileiros e israelenses que evidenciaram sua ação na modulação das respostas do TNF-α, sendo uma das raras substâncias com esta propriedade. Modificações estruturais efetuadas por pesquisadores da Amgen introduziram um perfil mais seguro de uso, e análogos modificados, como o CC-4047 (9.96, Figura 9.53) e a lenalidomida (9.95, Figura 9.53),[110,111] foram descritos, sendo este último aprovado pelos organismos regulatórios, para tratamento de mieloma múltiplo. Portanto, pode-se identificar na talidomida (9.94) um quimiotipo com propriedades anti-TNFα úteis para serem exploradas no desenho de agentes simbióticos.

Em 1998, Montana e colaboradores[112] descreveram o derivado arilsulfonamídico funcionalizado (9.97, Figura 9.54) como um inibidor de PDE-4 com valor de IC_{50} de 4,3 μM. A estrutura singela de 9.97 permitiu que fosse eleita como um protótipo para a atividade inibitória de PDE-4, útil no desenho de novos candidatos simbióticos. Assim, partindo-se destes dois moldes químicos, respectivamente anti-TNFα 9.94 e do inibidor de PDE-4 9.97, o novo padrão híbrido foi planejado (Figura 9.54). Mantendo-se a subunidade imídica aquiral da talidomida (**A**, Figura 9.54) e conectando-a ao sistema fenilsulfonamida (**B**, Figura 9.54), oriundo do protótipo 9.97, pelo átomo de nitrogênio imídico remanescente, têm-se o fragmento **A-B** construído. Mantendo a função arilsulfonamida (**C**, Figura 9.54) de 9.97, internalizando seu átomo de nitrogênio em um sistema de seis membros, homólogo aquele de 9.94, representado pelo anel piperazínico, de maneira a permitir a introdução da subunidade hidrofóbica **D** de 9.97, através de substituição no átomo terminal do heterociclo piperazínico, construímos o novo padrão molecular simbiótico **A-B-C-D** presente no novo composto híbrido 9.98 (Figura 9.54).

Seguindo a tática comum da química medicinal, foi construída uma série congênere com o novo padrão sulfonilpiperazinila (9.98, Figura 9.52), explorando a troca bioisostérica no terminal heterocíclico, obtendo-se a piperazina nor-fenílica (9.102, Figura 9.54), o derivado *N*-metilado correspondente (9.101, Figura 9.54) e os isósteros de átomos divalentes morfolínico (9.100, Figura 9.54) e tiomorfolínico (9.99, Figura 9.54). Após sua completa caracterização estrutural e determinação de grau de pureza, esses novos candidatos a protótipos de agentes simbióticos foram bioensaiados em protocolos capazes de evidenciar seus efeitos sobre o TNF-α. Os resultados obtidos nestes ensaios mostraram que todos os compostos apresentavam atividade anti-TNFα, destacando-se o derivado tiomorfolínico (9.99), que apresentou um valor de ED_{50} de 2,5 mk/kg. A avaliação sobre a PDE-4 foi realizada *in vitro,* pois não estão disponíveis protocolos adequados

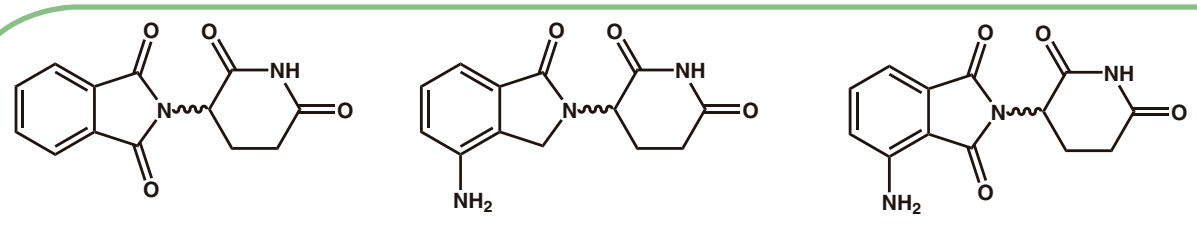


FIGURA **9.53** ► ESTRUTURA DA TALIDOMIDA (9.94) E ANÁLOGOS (9.95 E 9.96).

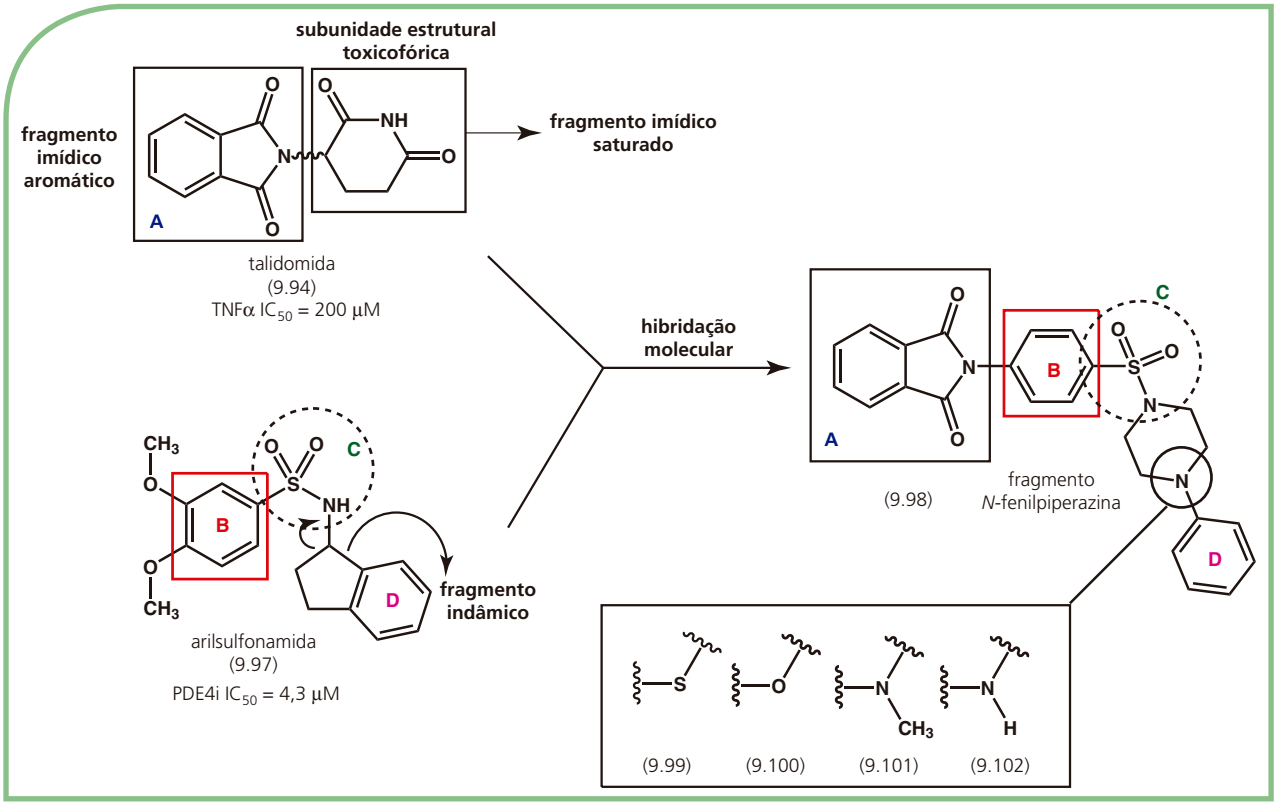


FIGURA **9.54** ▶ GÊNESE MOLECULAR DOS NOVOS AGENTES SIMBIÓTICOS (9.98 – 9.102), DESENHADOS A PARTIR DOS PROTÓTIPOS TALIDOMIDA (9.94) E DA ARILSULFONAMIDA (9.97).

e seletivos *in vivo*. Esse mesmo composto 9.99 (LASSBio-468) foi capaz de apresentar um valor de IC_{50} da ordem de 80 μM para a PDE-4, não sendo ativo em concentrações de até 300 μM nas isoformas 1, 2, 3 e 5 desta enzima.

Esses resultados caracterizam a descoberta de um novo candidato a fármaco simbiótico com ações sobre o TNF-α e a PDE-4, exemplificando a importância da estratégia de hibridação molecular, conjugada com o bioisosterismo, como ferramentas úteis no desenho de novos e originais padrões estruturais bioativos, entre os quais o composto LASSBio-468 (9.99, Figura 9.55), novo candidato a fármaco DMARD simbiótico, com mecanismo farmacológico inovador.[113]

Em 2013, o LASSBio[40] da UFRJ, após extensos estudos sobre o composto LASSBio-468 (9.99, Figura 9.56), identificou seu caráter pró-fármaco e sua labilidade à hidrólise pH dependente, produzindo o ácido carboxílico 9.103 (LASSBio-596)[114] como produto. A substância 9.103 foi sintetizada e seu perfil farmacológico investigado,[114] demonstrando importantes propriedades antiasmáticas.

LASSBio-468
(9.99)

FIGURA **9.55** ▶ ESTRUTURA 3D DE LASSBio-468 (9.99), AGENTE SIMBIÓTICO ANTI-TNFα E PDE-4I.

A HIBRIDAÇÃO MOLECULAR NO DESENHO DE NOVO CANDIDATO DUAL ANTI-INFLAMATÓRIO

Em 2012, Hernández e colaboradores[115] descreveram a descoberta de novos derivados anti-inflamatórios híbridos exemplificados pela substância 9.104 e planejados a partir de um composto da classe das *N*-acilidrazonas (NAH), especificamente o LASSBio-125 (9.105), previamente identificado com um agente anti-inflamatório a analgésico e o composto 3-ciano-4-

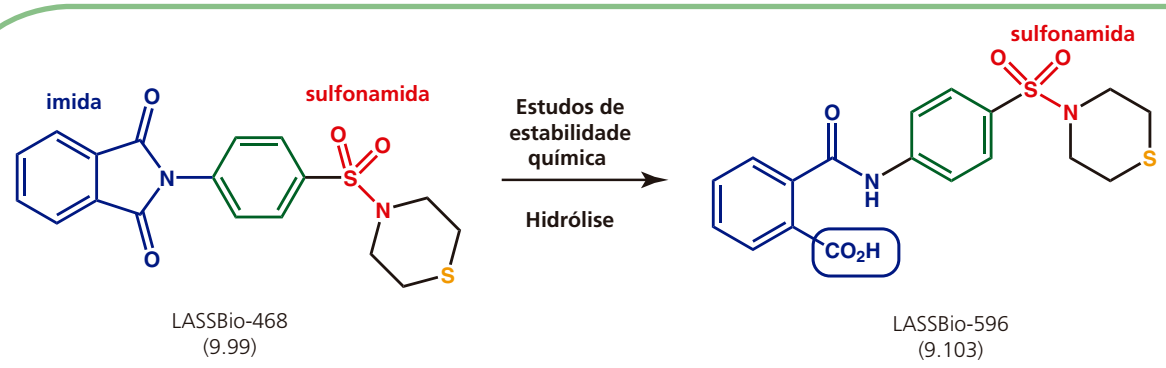


FIGURA **9.56** ▶ LASSBio-596 (9.103) PRODUTO DE HIDRÓLISE DE LASSBio-468 (9.99).

-fenil-1,2,5-oxadiazol-2-óxido (fenilfuroxana, 9.105), conhecido por suas propriedades NO doadoras. A hibridação proposta, ilustrada na Figura 9.57, conduziu a novos compostos com propriedades analgésias e anti-inflamatórias de perfil de atividade distinto dos protótipos, indicando que essa atividade pode estar ocorrendo pela aditividade dos mecanismos de cada protótipo. O composto 9.104 mostrou-se, na série congênere obtida, potente na redução *in vitro* da ativação do NF-κB e no nível de IL-8, potentes citocinas pró-inflamatórias, propriedades estas não encontradas nos bioensaios realizados com os protótipos, em concentrações equivalentes.

Pelo exposto neste capítulo, podemos concluir que a estratégia da *hibridação molecular* representa ferramenta atraente e eficiente no desenho de novos quimiotipos bioativos, candidatos a novos fármacos, podendo ser empregada com sucesso, de forma isolada ou em combinação com outras estratégias de desenho molecular, como o *bioisosterismo* estudado no Capítulo 8, ou da *simplificação molecular*, a ser estudada no Capítulo 10.

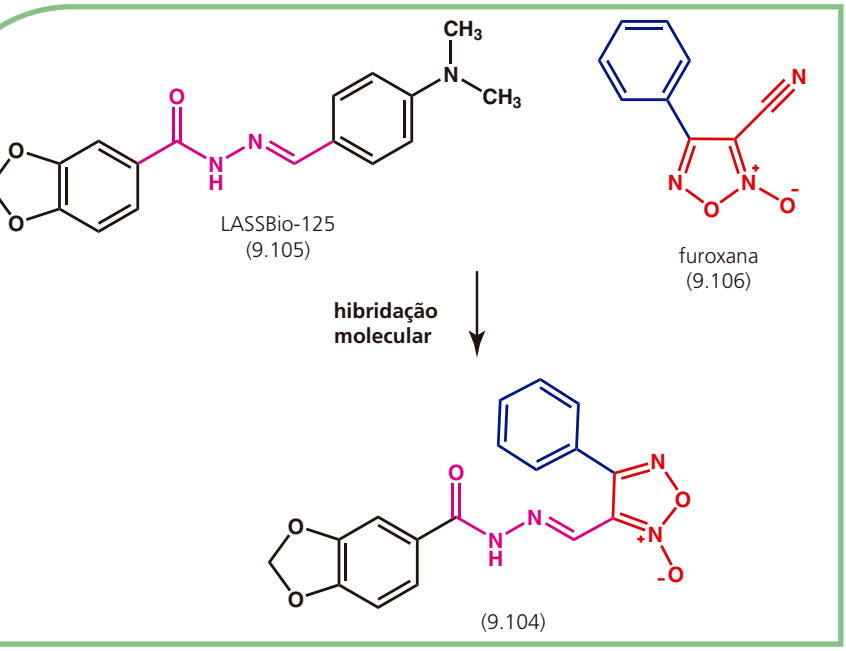


FIGURA **9.57** ▶ HÍBRIDO **9.104** OBTIDO A PARTIR DE LASSBio-125 (9.105) E O FENILFUROXANA (9.106).

REFERÊNCIAS

1. Bishop T, Sham P, editors. Analysis of multifactorial diseases. Oxford: Bios Scientific; 2000.

2. Wermuth CG. Identical and non-identical twin drugs. In: Wermuth CG, editor. The practice of medicinal chemistry. London: Academic; 1996. p. 261-93.

3. Viegas-Junior C, Danuello A, da Silva Bolzani V, Barreiro EJ, Fraga CA. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. Curr Med Chem. 2007;14(17):1829-52.

4. Strupczewski JD, Ellis DB, Allen RC. To market, to market-1990. Annu Rep Med Chem. 1991;26:297-313.

5. King FD, Dabbs S, Bermudez J, Sanger GJ. Benzotriazinones as "virtual ring" mimics of o-methoxybenzamides: novel and potent 5-HT3 receptor antagonists. J Med Chem. 1990;33(11):2942-4.

6. King FD, Hadley MS, Joiner KT, Martin RT, Sanger GJ, Smith DM, et al. Substituted benzamides with conformationally restricted side-chains. 5. Azabicyclo[x.y.z] derivatives as 5-HT4 receptors agonists and gastric motility stimulants. J Med Chem. 1993;36(6):683-9.

7. Barreiro EJ, Kümmerle AE, Fraga CA. The methylation effect in medicinal chemistry. Chem Rev. 2011;111(9):5215-46.

8. Coates IH, Bell JA, Humber DC, Ewan GB. Tetrahydrocarbazolone derivatives. European Patent Application. EP191562. 1986 Aug 20.

9. Olden KW, Crowell MD. Cilansetron. Drugs Today (Barc). 2005;41(10):661-6.

10. Imperato A, Romer D. New use of 5HT-3 antagonists in preventing or reducing dependency on dependency-inducing agents. United States patent US5039680 A. 1991 Aug 13.

11. Nagel AA, Rosen T, Rizzi J, Daffeh J, Guarino K, Nowakowski J, et al. Aromatic thiazole derivatives: structurally novel and selective serotonin-3 receptor antagonists. J Med Chem. 1990;33(1):13-6.

12. Cuenda A, Rouse J, Doza YN, Meier R, Cohen P, Gallagher TF, et al. SB 203580 is a specific inhibitor of a MAP kinase homologue which is stimulated by cellular stresses and interleukin-1. FEBS Lett. 1995;364(2):229-33.

13. Cohen P. The development and therapeutic potential of protein kinase inhibitors. Curr Opin Chem Biol. 1999;3(4):459-65.

14. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. Science. 1987;237(4819):1219-23.

15. Pristupa ZB, Wilson JM, Hoffman BJ, Kish SJ, Niznik HB. Pharmacological heterogeneity of the cloned and native human dopamine transporter: dissociation of [3H]WIN 35,428 and [3H]GBR 12,935 binding. Molecular Pharmacology. 1994;45(1):125-35.

16. Chen NH, Xu C, Coffey LL, Reith ME. [3H]WIN 35,428 [2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-fluorophenyl)tropane] binding to rat brain membranes. Comparing dopamine cell body areas with nerve terminal regions. Biochem Pharmacol. 1996;51(4):563-6.

17. Matecka D, Lewis D, Rothman RB, Dersch CM, Wojnicki FH, Glowa JR, et al. Heteroaromatic analogs of 1-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]- and 1-[2-[bis(4-fluorophenyl) methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazines (GBR 12935 and GBR 12909) as high-affinity dopamine reuptake inhibitors. J Med Chem. 1997;40(5):705-16.

18. van der Zee P, Hoger HS, Goojtes J, Hespe W. Aryl 1,4-dialk(en)ylpiperazines as selective and very potent inhibitors of dopamine reuptake. Eur J Med Chem. 1980;15:363-70.

19. Prakash KR, Tamiz AP, Araldi GL, Zhang M, Johnson KM, Kozikowski AP. N-Phenylalkyl-substituted tropane analog of boat conformation with high selectivity for the dopamine versus serotonin transporter. Bioorg Med Chem Lett. 1999;9(23):3325-8.

20. Liu JS, Zhu YL, Yu CM, Zhou YZ, Han YY, Wu FW, et al. The structures of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. Can J Chem. 1986;64(4):837-9.

21. Ayer WA, Browne LM, Orszanska H, Valenta Z, Liu JS. Alkaloids of lycopodium-selago. On the identity of selagine with huperzine A and the structure of a related alkaloid. Can J Chem. 1989;67(10):1538-40.

22. Kozikowski AP, Xia Y, Rajarathnam Reddy E, Tuckmantel W, Hanin I, Tang XC. Synthesis of huperzine A, its analogs, and their anticholinesterase activity. J Org Chem. 1991;56(15):4636-45.

23. Campiani G, Sun LQ, Kozikowski AP, Aagaard P, McKinney M. A palladium-catalyzed route to huperzine A and its analogs and their anticholinesterase activity. J Org Chem. 1993;58(27):7660-9.

24. McKinney M, Miller JH, Yamada F, Tuckmantel W, Kozikowski AP. Potencies and stereoselectivities of enantiomers of huperzine A for inhibition of rat cortical acetylcholinesterase. Eur J Pharmacol. 1991;203(2):303-5.

25. Ashani Y, Grunwald J, Kronman C, Velan B, Shafferman A. Role of tyrosine 337 in the binding of huperzine A to the active-site of human acetylcholinesterase. Mol Pharmacol. 1994;45(3):555-60.

26. Kozikowski AP, Tückmantel W. Chemistry, pharmacology, and clinical efficacy of the chinese nootropic agent huperzine A. Acc Chem Res. 1999;32(8):641-50.

27. Viegas C Jr, Bolzani Vda S, Barreiro EJ, Fraga CA. New anti-Alzheimer drugs from biodiversity: the role of the natural acetylcholinesterase inhibitors. Mini Rev Med Chem. 2005;5(10):915-26.

28. Eagger SA, Levy R, Sahakian BJ. Tacrine in Alzheimer's disease. Lancet. 1991;337(8748):989-92.

29. Barril X, Orozco M, Luque FJ. Predicting relative binding free energies of tacrine-huperzine A hybrids as inhibitors of acetylcholinesterase. J Med Chem. 1999;42(25):5110-9.

30. Zeng F, Jiang H, Zhai Y, Zhang H, Chen K, Ji R. Synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity of huperzine A-E2020 combined compound. Bioorg Med Chem Lett. 1999;9(23):3279-84.

31. Kawakami Y, Inoue A, Kawai T, Wakita M, Sugimoto H, Hopfinger AJ. The rationale for E2020 as a potent acetylcholinesterase inhibitor. Bioorg Med Chem. 1996;4(9):1429-46.

32. Cardozo MG, Iimura Y, Sugimoto H, Yamanishi Y, Hopfinger AJ. QSAR analyses of the substituted indanone and benzylpiperidine rings of a series of indanone-benzylpiperidine inhibitors of acetylcholinesterase. J Med Chem. 1992;35(3):584-9.

33. Lin JH, Ostovic D, Vacca JP. The integration of medicinal chemistry, drug metabolism, and pharmaceutical research and development in drug discovery and development: the story of Crixivan®, an HIV protease inhibitor. In: Borchardt RT, Freidinger RM, Sawer TK, Smith PL, editors. Integration of pharmaceutical discovery and development: case histories. New York: Plenum; 1998. p. 233-55.

34. Eder J, Hommel U, Cumin F, Martoglio B, Gerhartz B. Aspartic proteases in drug discovery. Curr Pharm Des. 2007;13(3):271-85.

35. Vacca JP, Holloway MK, Dorsey BD, Hungate RW, Guare JP. HIV protease inhibitors useful for the treatment of AIDS. European Patent Application. EP541168. 1991 May 12.

36. Dorsey BD, Levin RB, McDaniel SL, Vacca JP, Guare JP, Darke PL, et al. L-735,524: the design of a potent and orally bioavailable HIV protease inhibitor. J Med Chem. 1994;37(21):3443-51.

37. Morphy R. The influence of target family and functional activity on the physicochemical properties of pre-clinical compounds. J Med Chem. 2006;49(10):2969-78.

38. Wermuth CG. Selective optimization of side activities: another way for drug discovery. J Med Chem. 2004;47(6):1303-14.

39. Varandas LS, Fraga CAM, Miranda ALP, Barreiro EJ. Design, synthesis and pharmacological evaluation of new nonsteroidal antiinflammatory 1,3,4-thiadiazole derivatives. Lett Drug Des Discov. 2005;2(1):62-7.

40. Barreiro EJ. As longas pernas do laboratório de avaliação e síntese de substâncias bioativas (LASSBio®; http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio): histórico e perspectivas. Revista Virtual de Química. 2013;5(2):266-82.

41. Miller WH, Dessert AM, Roblin Jr RO. Heterocyclic sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors. J Am Chem Soc. 1950;72(11):4893-6.

42. Supuran CT, Scozzafava A. Carbonic anhydrase inhibitors and their therapeutic potential. Expert Opin Ther Pat. 2000;10(5):575-600.

43. Lages AS, Silva KC, Miranda AL, Fraga CA, Barreiro EJ. Synthesis and pharmacological evaluation of new flosulide analogues, synthesized from natural safrole. Bioorg Med Chem Lett. 1998;8(2):183-8.

44. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Docter S, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benze nesulfonamide (SC-58635, celecoxib). J Med Chem. 1997;40(9):1347-65.

45. Weber A, Casini A, Heine A, Kuhn D, Supuran CT, Scozzafava A, et al. Unexpected nanomolar inhibition of carbonic anhydrase by COX-2-selective celecoxib: new pharmacological opportunities due to related binding site recognition. J Med Chem. 2004;47(3):550-7.

46. Supuran CT, Casini A, Mastrolorenzo A, Scozzafava A. COX-2 selective inhibitors, carbonic anhydrase inhibition and anticancer properties of sulfonamides belonging to this class of pharmacological agents. Mini Rev Med Chem. 2004;4(6):625-32.

47. Innocenti A, Firnges MA, Antel J, Wurl M, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the membrane-bound human and bovine isozymes IV with sulfonamides. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(4):1149-54.

48. Baldwin JJ, Lumma WC Jr, Lundell GF, Ponticello GS, Raab AW, Engelhardt EL, et al. Symbiotic approach to drug design: antihypertensive beta-adrenergic blocking agents. J Med Chem. 1979;22(11):1284-90.

49. Fraga CAM, Barreiro EJ. New insights for multifactorial disease therapy: the challenge of the symbiotic drugs. Current Drug Therapy. 2008;3(1):1-13.

50. Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. Nat Genet. 2008;40(6):695-701.

51. Jalencas X, Mestres J. On the origins of drug polypharmacology. Med Chem Commun. 2013;4:80-7.

52. Mulvihill MJ, Buck E. The discovery of OSI-906, a small-molecule inhibitor of the insulin-like growth factor-1 and insulin receptors. In: Barrish JC, Carter PH, Cheng PTW, Zahler R, editors. Accounts in drug discovery: case studies in medicinal chemistry. London: RSC Publishing; 2011. p. 71-102.

53. Narayan VA, Mohwinckel M, Pisano G, Yang M, Manji HK. Beyond magic bullets: true innovation in health care. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(2):85-6.

54. Medina-Franco JL, Giulianotti MA, Welmaker GS, Houghten RA. Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery. Drug Discov Today. 2013;18(9-10):495-501.

55. Luo Z, Sheng J, Sun Y, Lu C, Yan J, Liu A, et al. Synthesis and evaluation of multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease based on the fusion of donepezil and ebselen. J Med Chem. 2013;56(22):9089-99.

56. Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands. Drug Discov Today. 2004;9(15):641-51.

57. Hall SE. Thromboxane A_2 receptor antagonists. Med Res Rev. 1991;11(5):503-79.

58. Yanagisawa A, Smith JA, Brezinski ME, Lefer AM. Mechanism of antagonism of thromboxane receptors in vascular smooth muscle. Eur J Pharmacol. 1987;133(1):89-96.

59. Lima LM, Ormelli CB, Brito FF, Miranda AL, Fraga CA, Barreiro EJ. Synthesis and antiplatelet evaluation of novel aryl-sulfonamide derivatives, from natural safrole. Pharm Acta Helv. 1999;73(6):281-92.

60. Oketani K, Nagakura N, Harada K, Inoue T. In vitro effects of E3040, a dual inhibitor of 5-lipoxygenase and thromboxane A(2) synthetase, on eicosanoid production. Eur J Pharmacol. 2001;422(1-3):209-16.

61. Hibi S, Okamoto Y, Tagami K, Numata H, Kobayashi N, Shinoda M, et al. Structure-activity relationships of (E)-3-(1,4-benzoquinonyl)-2-[3-pyridyl)-alkyl]-2-propenoic acid derivatives that inhibit both 5-lipoxygenase and thromboxane A2 synthase. J Med Chem. 1996;39(16):3148-57.

62. Mita H, Yui Y, Shida T. Effect of AA-861, a 5-lipoxygenase inhibitor, on leukotriene synthesis in human polymorphonuclear leukocytes and on cyclooxygenase and 12-lipoxygenase activities in human platelets. Allergy. 1986;41(7):493-8.

63. de Gaetano G, Donati MB, Cerletti C. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: benefits and limitations of selective or combined COX-1, COX-2 and 5-LOX inhibitors. Trends Pharmacol Sci. 2003;24(5):245-52.

64. Noble S, Balfour JA. Meloxicam. Drugs. 1996;51(3):424-30; discussion 431-32.

65. Bendele AM, Benslay DN, Hom JT, Spaethe SM, Ruterbories KJ, Lindstrom TD, et al. Anti-inflammatory activity of BF389, a Di-T-butylphenol, in animal-models of arthritis. J Pharmacol Exp Ther. 1992;260(1):300-5.

66. Teixeira LHP, Fraga CA, Barreiro EJ. Synthesis of new 1,2-benzothiazin-3-one derivatives designed as dual cyclooxygenase-2 and 5-lipooxygenase inhibitors. J Braz Chem Soc. 1998;9(2):119-30.

67. Pommery N, Taverne T, Telliez A, Goossens L, Charlier C, Pommery J, et al. New COX-2/5-LOX inhibitors: apoptosis-inducing agents potentially useful in prostate cancer chemotherapy. J Med Chem. 2004;47(25):6195-206.

68. Barbey S, Goossens L, Taverne T, Cornet J, Choesmel V, Rouaud C, et al. Synthesis and activity of a new methoxytetrahydropyran derivative as dual cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitor. Bioorg Med Chem Lett. 2002;12(5):779-82.

69. Cardoso CR, de Brito FC, da Silva KC, de Miranda AL, Fraga CA, Barreiro EJ. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel pyrazolo[3,4-b]thieno[2,3-d]pyridine acid derivatives: a new class of antiinflammatory and antiplatelet agents. Bioorg Med Chem Lett. 2002;12(1):9-12.

70. Iizuka K, Akahane K, Momose D, Nakazawa M, Tanouchi T, Kawamura M, et al. Highly selective inhibitors of thromboxane synthetase. 1. Imidazole derivatives. J Med Chem. 1981;24(10):1139-48.

71. Lacerda RB, de Lima CK, da Silva LL, Romeiro NC, Miranda AL, Barreiro EJ, et al. Discovery of novel analgesic and anti-inflammatory 3-arylamine-imidazo[1,2-a]pyridine symbiotic prototypes. Bioorg Med Chem. 2009;17(1):74-84.

72. Ohshima E, Takami H, Harakawa H, Sato H, Obase H, Miki I, et al. Dibenz[b,e]oxepin derivatives: novel antiallergic agents possessing thromboxane A2 and histamine H1 dual antagonizing activity. 1. J Med Chem. 1993;36(3):417-20.

73. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(7):543-59.

74. Sethi S, Cote C. Bronchodilator combination therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Clin Pharmacol. 2011;6(1):48-61.

75. Fernandez EJ, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2002;42:469-99.

76. Nascimento NM, Barreiro EJ, Martins MA, Fraga CAM. Uso de novos derivados N-(((arilpiperidin-4-ilideno)hidrazinil)oxoalquil)arilsulfonamídicos como anti-inflamatórios e anti-asmáticos, composições farmacêuticas contendo os mesmos e processos de preparação. Instituto Nacional de Patentes BR1020130262536. 2013 Ago 11.

77. Burdi DF, Chi S, Mattia K, Harrington C, Shi Z, Chen S, et al. Small molecule antagonists of the CC chemokine receptor 4 (CCR4). Bioorg Med Chem Lett. 2007;17(11):3141-5.

78. Ting PC, Umland SP, Aslanian R, Cao J, Garlisi CG, Huang Y, et al. The synthesis of substituted bipiperidine amide compounds as CCR3 ligands: antagonists versus agonists. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(12):3020-3.

79. Duarte CD, Barreiro EJ, Fraga CA. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. Mini Rev Med Chem. 2007;7(11):1108-19.

80. Wu B, Chien EY, Mol CD, Fenalti G, Liu W, Katritch V, et al. Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists. Science. 2010;330(6007):1066-71.

81. Cozzi P1, Carganico G, Fusar D, Grossoni M, Menichincheri M, Pinciroli V, et al. Imidazol-1-yl and pyridin-3-yl derivatives of 4-phenyl-1,4-dihydropyridines combining Ca21 antagonism and thromboxane A2 synthase inhibition. J Med Chem. 1993;36(20):2964-72.

82. Kato K, Ohkawa S, Terao S, Terashita Z, Nishikawa K. Thromboxane synthetase inhibitors (TXSI). Design, synthesis, and evaluation of a novel series of omega-pyridylalkenoic acids. J Med Chem. 1985;28(3):287-94.

83. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, Califf RM, Navetta FI, Willerson JT, et al. Effects of integrelin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. Circulation. 1996;94(9):2083-9.

84. Wikipedia [Internet]. Eptifibatide. [S.l.]: Wikimedia Foundation; c2014 [capturado em: 7 mar. 2014]. Acesso em: http://en.wikipedia.org/wiki/Eptifibatide.

85. Lynch JJ Jr, Cook JJ, Sitko GR, Holahan MA, Ramjit DR, Mellott MJ, et al. Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 5. Antithrombotic effects of MK-0383. J Pharmacol Exp Ther. 1995;272(1):20-32.

86. Lima LM, Frattani FS, Dos Santos JL, Castro HC, Fraga CA, Zingali RB, et al. Synthesis and anti-platelet activity of novel arylsulfonate: acylhydrazone derivatives, designed as antithrombotic candidates. Eur J Med Chem. 2008;43(2):348-56.

87. Boudes PF. The challenges of new drugs benefits and risks analysis: lessons from the ximelagatran FDA Cardiovascular Advisory Committee. Contemp Clin Trials. 2006;27(5):432-40.

88. Vacca JP. Thrombosis and coagulation. Annu Rep Med Chem. 1998;33:81-90.

89. Barreiro EJ. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. Quím. Nova. 2002;25(6b):1172-80.

90. Hanano T, Adachi K, Aoki Y, Morimoto H, Naka Y, Hisadome M, et al. Novel phenylpiperazine derivatives as dual cytokine regulators with TNF-alpha suppressing and IL-10 augmenting activity. Bioorg Med Chem Lett. 2000;10(9):875-9.

91. Rogers J, Beach T, Li R, Liang Z, Lue LF, Roher A, et al. Inflammatory mechanisms in Alzheimer´s Disease and other neurodegenerative disorders. In: Rekka EA, Kourounakis PN, editors. Chemistry and molecular aspects of drug design and action. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 3-12.

92. Gasparini L, Ongini E, Wenk G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Alzheimer's disease: old and new mechanisms of action. J Neurochem. 2004;91(3):521-36.

93. Dogné JM, Supuran CT, Pratico D. Adverse cardiovascular effects of the coxibs. J Med Chem. 2005;48(7):2251-7.

94. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. Circulation. 2005;112(5):759-70.

95. Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. FASEB J. 1995;9(13):1319-30.

96. Chegaev K, Lazzarato L, Tosco P, Cena C, Marini E, Rolando B, et al. NO-donor COX-2 inhibitors. New nitrooxy-substituted 1,5-diarylimidazoles endowed with COX-2 inhibitory and vasodilator properties. J Med Chem. 2007;50(7):1449-57.

97. Westra J, Limburg PC. p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) in rheumatoid arthritis. Mini Rev Med Chem. 2006;6(8):867-74.

98. Kodimuthali A, Jabaris SS, Pal M. Recent advances on phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Med Chem. 2008;51(18):5471-89.

99. Teixeira MM, Gristwood RW, Cooper N, Hellewell PG. Phosphodiesterase (PDE)4 inhibitors: anti-inflammatory drugs of the future? Trends Pharmacol Sci. 1997;18(5):164-71.

100. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? Annu Rev Immunol. 2001;19:163-96.

101. Griswold DE, Webb EF, Badger AM, Gorycki PD, Levandoski PA, Barnette MA, et al. SB 207499 (Ariflo), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor, reduces tumor necrosis factor-alfa and interleukin-4 production in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 1998;287(2):705-11.

102. Timmer W, Leclerc V, Birraux G, Neuhäuser M, Hatzelmann A, Bethke T, et al. The new phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is efficacious in exercise-induced asthma and leads to suppression of LPS-stimulated TNF-alpha ex vivo. J Clin Pharmacol. 2002;42(3):297-303.

103. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. Mol Immunol. 1993;30(16):1443-53.

104. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. Arthritis Rheum. 2007;57(3):448-53.

105. Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. BioDrugs. 2004;18(2):121-39.

106. Taylor PC. Rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2007;3(1):17-26.

107. O'Neill LA. Targeting signal transduction as a strategy to treat inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(7):549-63.

108. Lima LM, Castro P, Machado AL, Fraga CA, Lugnier C, de Moraes VL, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of phthalimide derivatives, designed as new thalidomide analogues. Bioorg Med Chem. 2002;10(9):3067-73.

109. Lima LM, Fraga CAM, Barreiro EJ. O renascimento de um fármaco: talidomida. Quím Nova. 2001;24(5):683-8.

110. Hashimoto Y. Structural development of biological response modifiers based on thalidomide. Bioorg Med Chem. 2002;10(3):461-79.

111. Muller GW, Chen R, Huang SY, Corral LG, Wong LM, Patterson RT, et al. Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production. Bioorg Med Chem Lett. 1999;9(11):1625-30.

112. Montana JG, Buckley GM, Cooper N, Dyke HJ, Gowers L, Gregory JP, et al. Aryl sulfonamides as selective PDE4 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 1998;8(19):2635-40.

113. Alexandre-Moreira MS, Takiya CM, de Arruda LB, Pascarelli B, Gomes RN, Castro Faria Neto HC, et al. LASSBio-468: a new achiral thalidomide analogue which modulates TNF-alpha and NO production and inhibits endotoxic shock and arthritis in an animal model. Int Immunopharmacol. 2005;5(3):485-94.

114. Rocco PRM, Xisto DG, Diniz MFFM, Almeida RN, Luciano MN, Medeiros IA, et al. LASSBio-596: da descoberta aos ensaios pré-clínicos. Revista Virtual de Química. 2010;2(1):10-27.

115. Hernández P, Cabrera M, Lavaggi ML, Celano L, Tiscornia I, Rodrigues da Costa T, et al. Discovery of new orally effective analgesic and anti-inflammatory hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives. Bioorg Med Chem. 2012;20(6):2158-71.

LEITURA SUPLEMENTAR

Aroof M, Sakkiah S, Cao GP, Lee KW. An innovative strategy for dual inhibitor design and its application in dual inhibition of human thyidylate synthase and dihydrofolate reductase enzymes. PLoS One. 2013;8(4):e60470.

Busquesi PL, Melo TRF, Vizioli EO, Santos JL, Chung MC. Anti-inflammatory drug design using molecular hybridization approach. Pharmaceuticals. 2011;4:1450-74.

de Boer WI. Perspectives for cytokine antagonist therapy in COPD. Drug Discov Today. 2005;10(2):93-106.

Card GL, Blasdel L, England BP, Zhang C, Suzuki Y, Gillette S, et al. A family of phosphodiesterase inhibitors discovered by cocrystallography and scaffold-based drug design. Nat Biotechnol. 2005;23(2):201-7.

Chauhan SS, Sharma M, Chauhan PM. Trioxaquines: hybrid molecules for the treatment of malaria. Drug News Perspect. 2010;23:632-46.

Hwang SH. Rationally designed multitarget agents against inflammation and pain. Curr Med Chem. 2013;20:1783-99.

Jones LH, Allan G, Barba O, Burt C, Corbau R, Dupont T, et al. Novel indazole non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors using molecular hybridization based on crystallographic overlays. J Med Chem. 2009;52:1219-23.

Langer T, Wermuth CG. Selective optimization of side activities (SOSA): a promising way for drug discovery. In: Peters JU (editor). Polypharmacology in drug discovery. Hoboken: Wiley; 2012.

Lazar C, Kluczyk A, Kiyota T, Konishi Y. Drug evolution concept in drug design: 1-Hybridization method. J Med Chem. 2004;47:6973-82.

Liv X, Zhu F, Ma XH, Shi Z, Yang SY, Wei YQ, et al. Predicting targeted poly-pharmacology for drug repositioning and multi-target drug discovery. Curr Med Chem. 2013;20:1646-61.

Lu JJ, Pan W, Hu YJ, Wang YT. Multi-target drugs: the trend of drug research and development. PLoS One. 2012;7:e40262.

Morphy JR, Harris CJ (editors). Designing multi-target drugs. London: RSC; 2012.

Ng R. Drugs: from discovery to approval. Hoboken: Willey-Liss; c2004.

Rossi GP. Dual ACE and NEP inhibitors: a review of the pharmacological properties of MDL 100240. Cardiovasc Drug Rev. 2003;21:51-66.

Viegas-Junior C, Danuello A, da Silva Bolzani V, Barreiro EJ, Fraga CA. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. Curr Med Chem. 2007;14:1829-74.

Wei D, Jiang X, Zhou L, Chen J, Chen Z, He C. Discovery of multitarget inhibitors by combining molecular docking with common pharmacophore matching. J Med Chem. 2008;51:7882-8.

10

SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR COMO ESTRATÉGIA DE MODIFICAÇÃO MOLECULAR E O PROCESSO DE OTIMIZAÇÃO DE COMPOSTOS-PROTÓTIPOS

Uma estratégia útil para a modificação molecular de ligantes ou compostos-protótipos, disponível para o químico medicinal na busca de novos padrões moleculares, é representada pela *simplificação molecular* (SM). Ela consiste na modificação da estrutura da substância original, de interesse terapêutico, fármaco, protótipo, sintético ou de origem natural, preservando os pontos e grupos farmacofóricos e buscando manter ou otimizar as propriedades farmacológicas e reduzir seu padrão de complexidade molecular. A estratégia de SM será estudada neste capítulo por meio de exemplos selecionados, envolvendo compostos-protótipos ou fármacos, ilustrando neste caso a gênese de alguns medicamentos a partir de seus protótipos. Como muitas vezes a simplificação molecular é empregada para obter melhores propriedades farmacodinâmicas (PD) ou farmacocinéticas (PK), veremos sua aplicação em alguns exemplos de otimização. Esta estratégia tem sido largamente utilizada, com sucesso, pelos químicos medicinais, como ilustraremos a seguir.

A SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR DE PRODUTO NATURAL BIOATIVO

Um exemplo bastante ilustrativo da aplicação do conceito de *simplificação molecular* no desenho de moléculas bioativas a partir de um protótipo natural foi descrito por Lee e colaboradores.[1-3] Estes autores, estudando modificações estruturais nos ésteres do forbol (p. ex., 10.1, Figura 10.1) isolados de *Croton tiglium L.*, Euphorbiácea,[4,5] identificaram, teoricamente, três pontos farmacofóricos principais envolvidos nas interações com os biorreceptores, indicados na Figura 10.2 como **a**, **b** e **c**, correspondendo à função carbonila (**a**) do éster ligado ao anel ciclopropânico, à hidroxila primária da função álcool alílico (**b**) e à carbonila α,β-conjugada (**c**). Elegendo aqueles mais acessíveis estericamente como os mais bem reconhecidos pelo biorreceptor, a saber sítios **a** e **b** (Figura 10.2), e determinando, nas conformações mais estáveis definidas por cálculos teóricos, a distância intramolecular entre os sítios pré-selecionados (i.e., **a-b**), estes pesquisadores os consideraram farmacoforicamente mais importantes para a interação com o receptor-alvo.

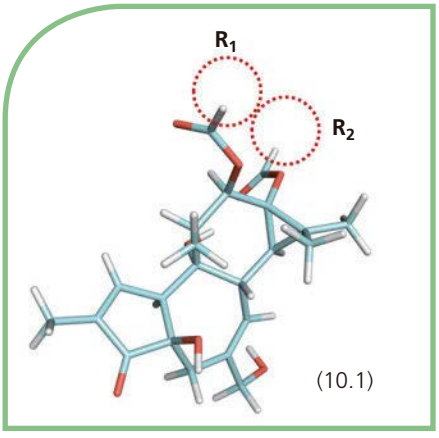


FIGURA **10.1** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DO ÉSTER DE FORBOL (10.1) (PYMOL 1.4).

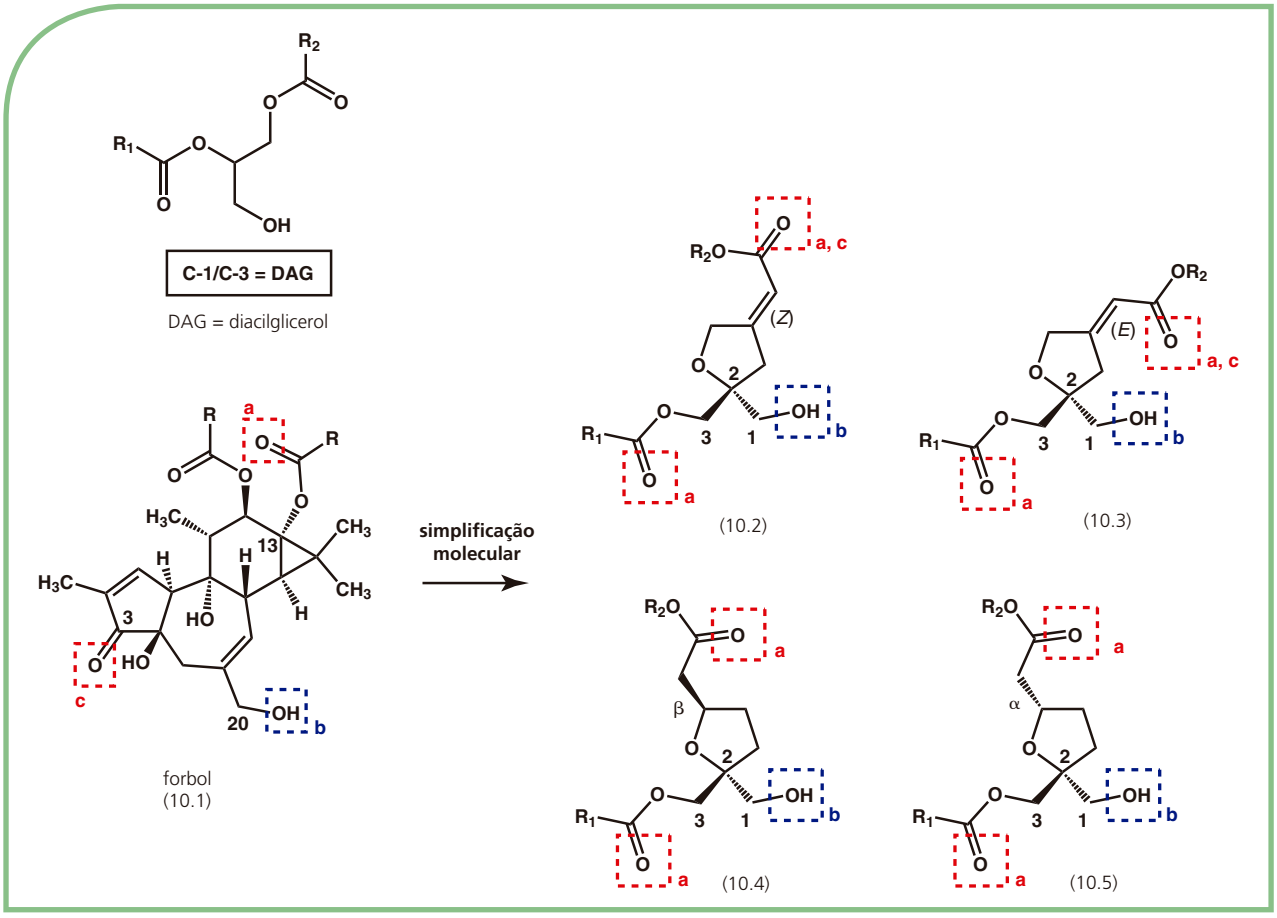


FIGURA **10.2** ▶ ANÁLOGOS DO DIACILGLICEROL MODIFICADOS POR SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR A PARTIR DO PROTÓTIPO NATURAL FORBOL (10.1).

A partir destes dados e considerando a importância do diacilglicerol (DAG), segundo mensageiro celular envolvido na resposta biológica induzida pelos ésteres de forbol, os pesquisadores identificaram o sistema simplificado tetra-hidrofurânico oxigenado como padrão estrutural capaz de mimetizar a unidade glicerólica do DAG (C-1/C-3, Figura 10.2), possuindo, entretanto, maior restrição conformacional e introduzindo em C-2, a exemplo do ligante natural, o centro estereogênico dos novos compostos propostos. Estes derivados foram funcionalizados de maneira a mimetizar os pontos farmacofóricos **a** e **b** do forbol (10.1), representados pela carbonila do grupamento éster insaturado (p. ex., 10.2 e 10.3, Figura 10.2) ou saturado (p. ex., 10.4 e 10.5, Figura 10.2), correspondendo ao sítio (**a**), e pelo grupamento hidroximetila neopentílico (**b**), de configuração relativa definida.

Estas substâncias foram sintetizadas e avaliadas farmacologicamente, reproduzindo os efeitos do protótipo natural, o éster de forbol, de estrutura mais complexa. Este exemplo ilustra a importância da estratégia de *simplificação molecular* planejada, conjugando esforços computacionais e sintéticos, na obtenção de novos padrões moleculares de derivados bioativos.

A SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR NO DESENHO DE PROTÓTIPOS ANTITUMORAIS

Um exemplo relevante da aplicação da estratégia de SM para a identificação e a otimização do composto-protótipo é ilustrado pela descoberta do derivado imidazo[1,2-*b*]

piridazínico 1005C (10.6, Figura 10.3), um potente agente antitumoral, estruturalmente desenhado para atuar pelo mesmo mecanismo de ação da (-)-colchicina (10.7), principal alcaloide isolado de *Colchicum autumnale L.*, Liliácea[6] (Figura 10.4).

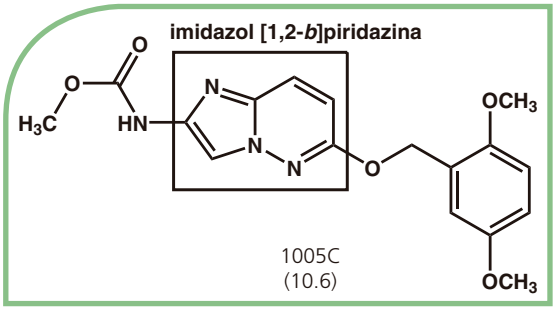


FIGURA **10.3** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO PROTÓTIPO ANTITUMORAL 1005C (10.6).

A (-)-colchicina (10.7, Figura 10.4) é um alcaloide tropolônico tricíclico presente em preparações de *Colchicum autumnale,* utilizadas há mais de 2 mil anos no alívio da dor que acompanha o ataque da gota. Padanius Dioscorides, cirurgião grego que servia ao exército de Nero (54-68 a.C.), foi o primeiro a descrever o uso de *C. autumnale,* provocando sua inclusão na *De Materia Medica*, a farmacopeia que, à época, descrevia sistematicamente cerca de 600 plantas de uso medicinal. O uso da colchicina (10.7) para o tratamento da gota foi suplantado por fármacos modernos como probenecide, alopurinol, cortisona e agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno. Em 1820, quando a (-)-colchicina (10.7), o princípio ativo da planta, foi isolada por Pelletier & Caventou, suas propriedades farmacológicas foram reconhecidas. A configuração absoluta ao nível de seu único centro estereogênico (vide estrutura 10.7) foi determinada por Corrodi & Hardegger em 1955, e suas propriedades antitumorais foram posteriormente identificadas. O mecanismo de ação pelo qual esta substância atua na proliferação celular se dá por inibição da polimerização de microtúbulos. As tubulinas são alvos terapêuticos de diversos agentes anticâncer, como paclitaxel (10.8, Taxol^{R}, Figura 10.5); alcaloides da Vinca, por exemplo, vincristina (10.9)[7] e vinblastina (10.10),[8] vindesina (10.11) e vinorelbina (10.12) (Figura 10.5); derivados estruturalmente relacionados à podofilotoxina (10.13),[9] filantosido (10.14),[10] isolado na Costa Rica de *Phyllanthus acuminatus* (Euforbiácea); e combretastatinas, derivados estirênicos naturais de origem africana das quais a combretastatina A-4 (10.15) é o principal representante (Figura 10.5).

As tubulinas possuem diferentes sítios de reconhecimento molecular, sendo um específico para a colchicina (10.7), e compostos com afinidade pelo "sítio-colchicina" inibem sua polimerização,[11,12] apresentando propriedades para o tratamento do câncer.

A partir do conhecimento do mecanismo de ação e de dados relativos à relação entre a estrutura química e a atividade (SAR) da colchicina (10.7), protótipo natural (Figura 10.6), o desenho estrutural dos derivados antitumorais da classe imidazol[1,2-*b*]piridazina, representados pelo composto 1005C (10.6, Figura 10.7), pôde ser realizado.

Margulis[13,14] identificou por cristalografia de raios X três sítios farmacofóricos envolvidos no reconhecimento da colchicina (10.7) pelo receptor tubulínico, a saber: a) grupamento farmacofórico ***a*** representado pela unidade trimetoxifenila; b) sítio acessório ***b*** representado pelo grupo *N*-acetila; c) o grupamento ***c*** representado pelo anel tropolônico da colchicina (10.7). A partir dessas observações, Hodgson[15] identificaram, nos laboratórios Welcome, na Inglaterra, carbamatos heterocíclicos, isósteros de carbamatos anti-helmínticos da classe dos benzoimidazóis, como o oxfendazola (10.16,[16]

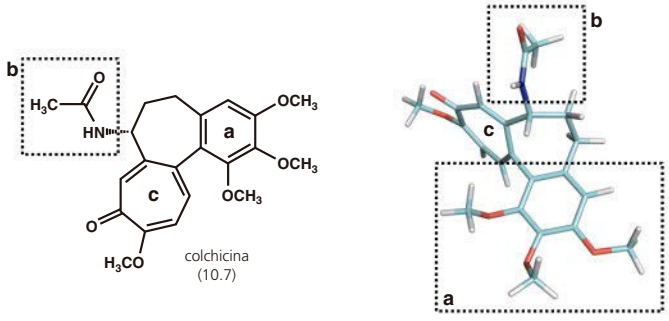
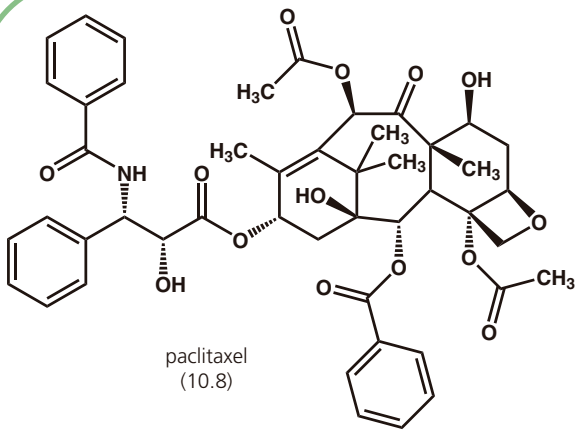
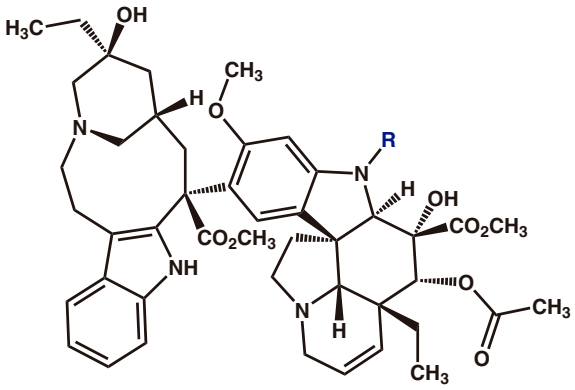


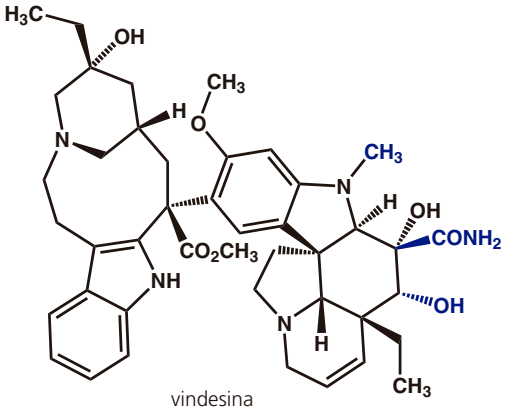
FIGURA **10.4** ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DA COLCHICINA (10.7) (PYMOL 1.4).



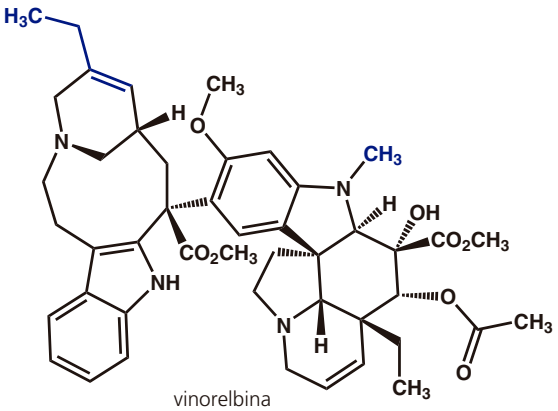
paclitaxel
(10.8)



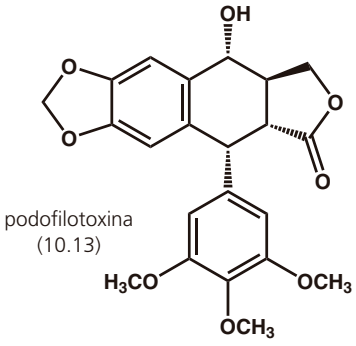
(10.9) R= CHO (vincristina)
(10.10) R = CH_3 (vinblastina)



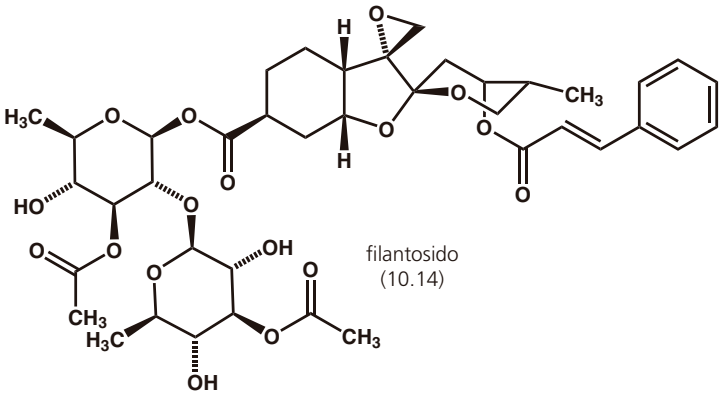
vindesina
(10.11)



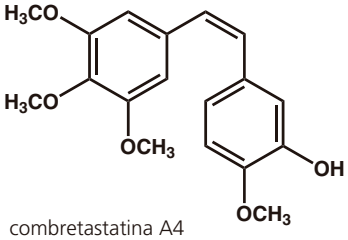
vinorelbina
(10.12)



podofilotoxina
(10.13)



filantosido
(10.14)



combretastatina A4
(10.15)

FIGURA **10.5** ▶ EXEMPLOS DE FÁRMACOS E PROTÓTIPOS ANTICÂNCER QUE ATUAM EM TUBULINAS.

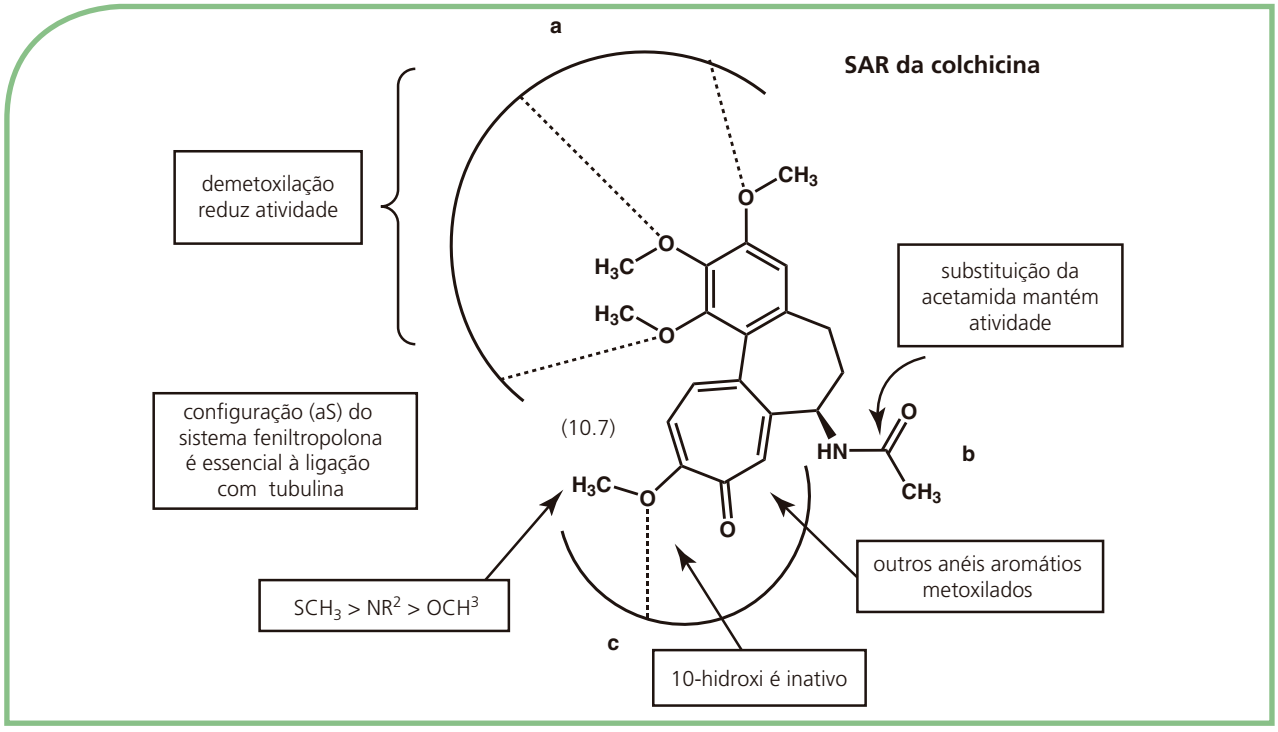


FIGURA **10.6** ▶ SUMÁRIO DA SAR DA COLCHICINA (10.7).

Figura 10.7), como atraentes candidatos a protótipos de novos agentes anticâncer. Estes compostos possuíam parte das características estruturais relacionadas à atividade demonstrada pela (-)-colchicina (10.7) e apresentaram potentes propriedades inibidoras da polimerização de tubulinas.

Em seguida, partindo deste protótipo heterocíclico (10.16) e utilizando o *bioisosterismo* como estratégia de modificação molecular, estes pesquisadores efetuaram a substituição do sistema benzoimidazólico do oxfendazola (10.16) pelo sistema isostérico imidazo[1,2-*b*]piridazínico (Figura 10.7). Nesta nova série de derivados, introduziram um grupamento espaçador ("*spacer*") **–O–CH_2–** portando o grupamento farmacofórico ***a*** – dimetoxifenila – preconizado por Margulis,[14] em substituição à função fenilsulfóxido da oxfendazola (10.16, Figura 10.7). A estratégia de modificação molecular permitiu, posteriormente, a identificação do derivado ativo feniltrimetoxilado 1069C85 (10.17, Figura 10.8).

Bioensaios *in vitro* com este novo composto 1069C85 (10.17, Figura 10.8) demonstraram um valor de IC_{50} 0,31 μM, superior aquele da colchicina (IC_{50} = 1,50 μM), na inibição da polimerização de tubulina.

Tendo logrado identificar um composto ativo (10.17, Figura 10.8), superior ao protótipo-natural em perfil farmacológico, modificações estruturais posteriores foram planejadas buscando sua otimização. Aplicando novamente o bioisosterismo clássico entre grupamentos divalentes, ***O***, **CH_2** e ***S***, os autores investigaram a eventual contribuição da unidade espaçadora na atividade (Figura 10.8). O carbo-isóstero 1056C (10.18, Figura 10.8), possuindo um *spacer* etila (**C_2**), apresentou menor atividade, ainda inferior ao tio-isóstero 1043C (10.19, Figura 10.8), obtido pela troca do oxigênio presente em 1069C85 (10.17, Figura10.8) pelo enxofre, e apresentando o padrão do anel fenílico modificado em relação ao protótipo original 1069C85 (10.17), substituído por dois grupamentos metoxila em *orto* e *meta* (Figura 10.8). Todos os derivados bioensaiados apresentavam a unidade farmacofórica ***b*** correspondendo ao grupamento carbamato metílico (Figura 10.8).

Os resultados farmacológicos obtidos foram racionalizados por estudos conformacionais realizados com o emprego de técnicas de dinâmica molecular, que indicaram

* A estratégia de desenho ou modificação molecular, útil para o planejamento estrutural de novos padrões, será estudada no Capítulo 10.

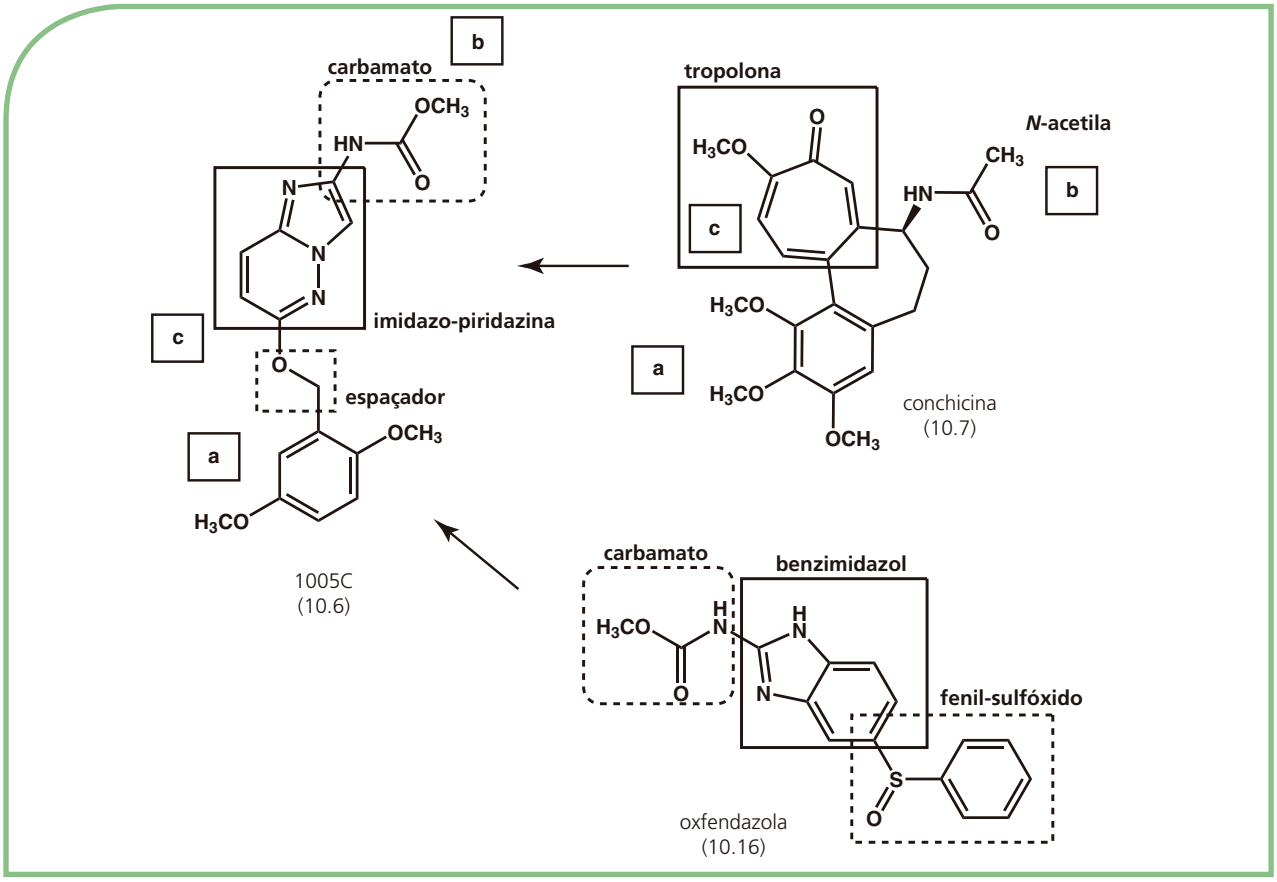


FIGURA **10.7** ▶ GÊNESE DO DERIVADO 1005C (10.6) A PARTIR DO PROTÓTIPO NATURAL COLCHICINA (10.7).

para o carbo-isóstero 1056C (C_2, 10.18, Figura 10.8) um número de isoconformações inferior ao protótipo 1069C85 (10.17, Figura 10.8), excluída aquela ideal para o reconhecimento pelo receptor tubulínico.

Os estudos de modelagem molecular permitiram a identificação da natureza ideal do espaçador, que é a do protótipo 1069C85 (10.17, Figura 10.8). Em seguida, os autores investigaram a natureza do substituinte alquila da função carbamato, ligada ao sistema *N*-heterocíclico ativo, correspondendo ao sítio farmacofórico *b* do modelo de Margullis (Figura 10.8), de maneira a modular seus efeitos lipofílicos. Desta vez, observaram significativa redução ou eliminação da atividade antitubulínica, quando o substituinte alquila era superior à etila, que, por sua vez, suplantou, em potência, o metilcarbamato presente no protótipo original 1069C85 (10.17).

Finalmente, o derivado mais ativo 1005C (10.6, Figura 10.7), com IC_{50} = 1,4 nM, 200 vezes mais potente que o protótipo original 1069C85 (10.17), foi identificado por meio de estudo sistemático da modificação dos substituintes ligados à fenila terminal, correspondendo ao sítio farmacofórico ***a***, que quando *orto-meta*-dimetoxilado, em analogia ao observado para o derivado 1043C (10.19, Figura 10.8), mostrou-se superior ao protótipo (10.17, Figura 10.8).

Cabe destacar que o protótipo 1069C85 (10.17) foi inicialmente planejado com base em apenas dois dos sítios farmacofóricos – ***a*** e ***b*** – daqueles preconizados pelo modelo de Margulis,[13,14] para a interação com o sítio receptor de colchicina na tubulina. Estudos de modelagem molecular efetuando a sobreposição de 1005C (10.6) e colchicina (10.7) evidenciaram que a função carbamato do protótipo (10.6) corresponde à uni-

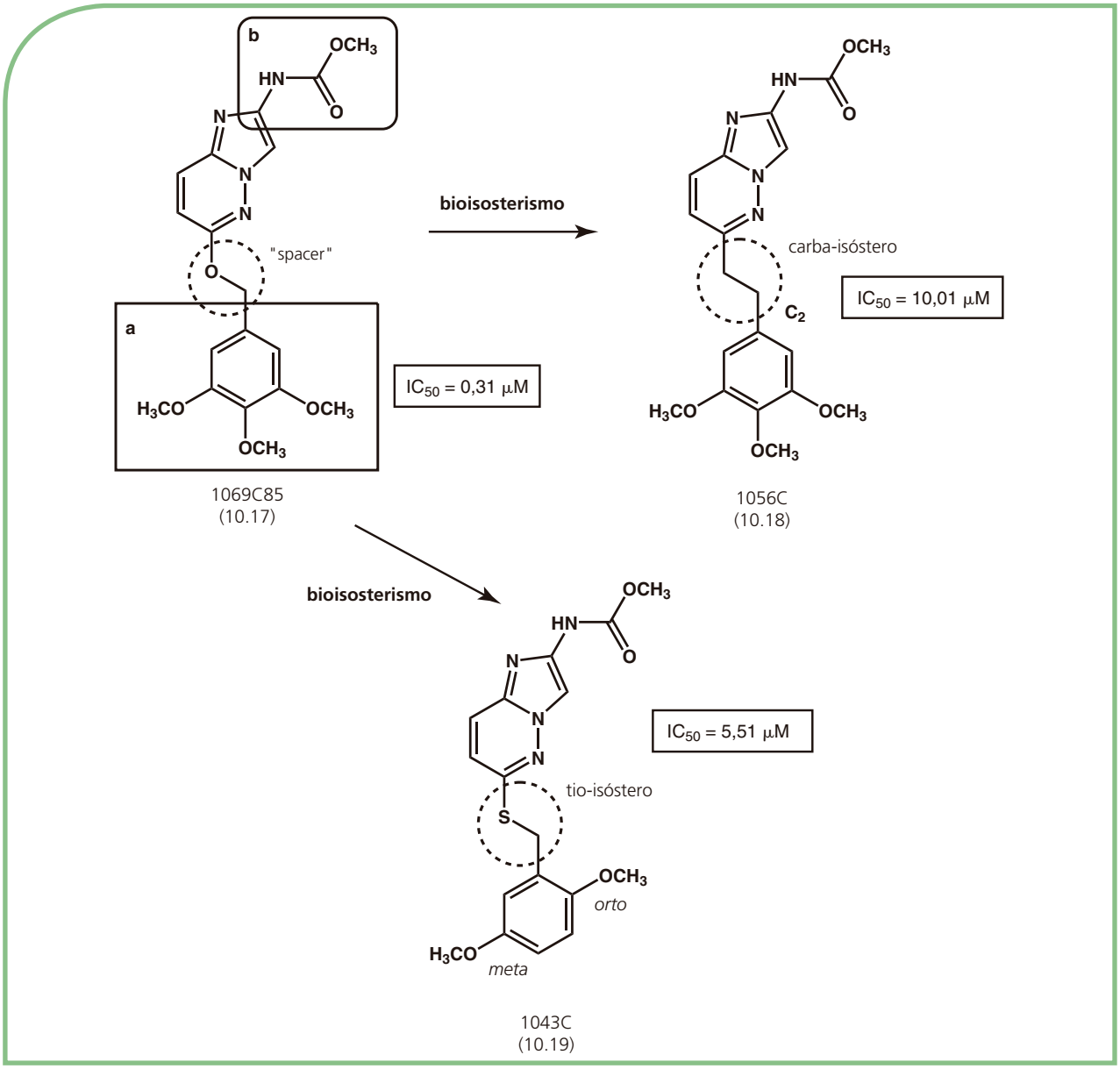


FIGURA **10.8** ▶ ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DO DERIVADO 1005C (8.6).

dade tropolônica da colchicina, em conformações orientadas pelo grupo trimetoxifenila, presente em ambos os derivados.

Estes estudos elucidaram as razões moleculares da perda de atividade de carbamatos mais volumosos estericamente que o grupamento etila, que ocorre devido à perda das interações por ligações-H, comprometidas pela natureza estérica do substituinte alquila do carbamato superior a $\mathbf{C_2}$. Ademais, evidenciaram um novo sítio farmacóforo, isomérico, para o sítio ***a*** do modelo original de Margulis,[13,14] além de caracterizarem a importância do *spacer* adotado, correspondendo ao sítio farmacofórico ***b*** do modelo original.

A Figura 10.9 ilustra a similaridade molecular do derivado 1005C (10.6), na conformação bioativa, em que o anel aromático bis-metoxilado corresponde ao sistema tri-metoxilado da colchicina (10.7), idêntico àquele presente na CA-4 (10.15).

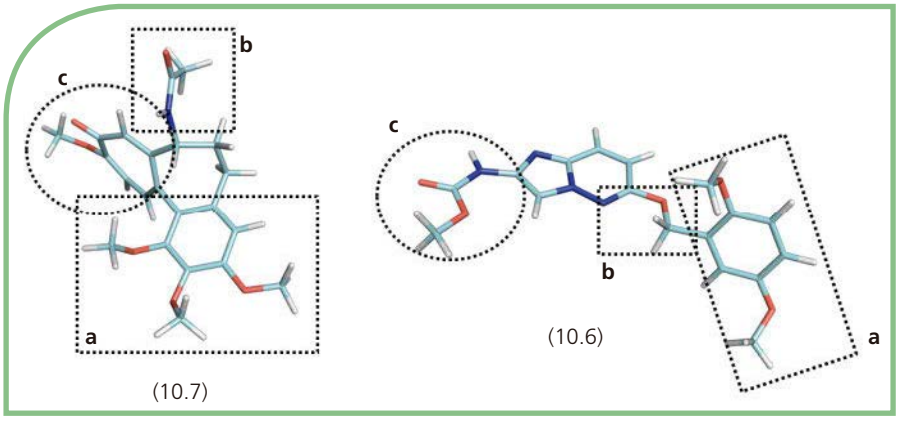


FIGURA **10.9** ▶ VISÃO ESTÉRICA COMPARATIVA DA COLCHICINA (10.7, ESQUERDA) E DO DERIVADO 1005C (10.6, DIREITA) (PYMOL 1.4).

A SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR NO DESENHO DE PROTÓTIPOS ANTIASMÁTICOS

A simplificação molecular do agente antiasmático ramatrobano[17] (10.20, Baynas[R], Figuras 10.10 e 10.11), antagonista de receptores de TXA_2 (TPant), com propriedades anti-PGD_2, conduziu ao derivado (10.21, Figura 10.10), que representa um retroanálogo de 10.20, obtido por troca do padrão de substituição do sistema alquil-indólico

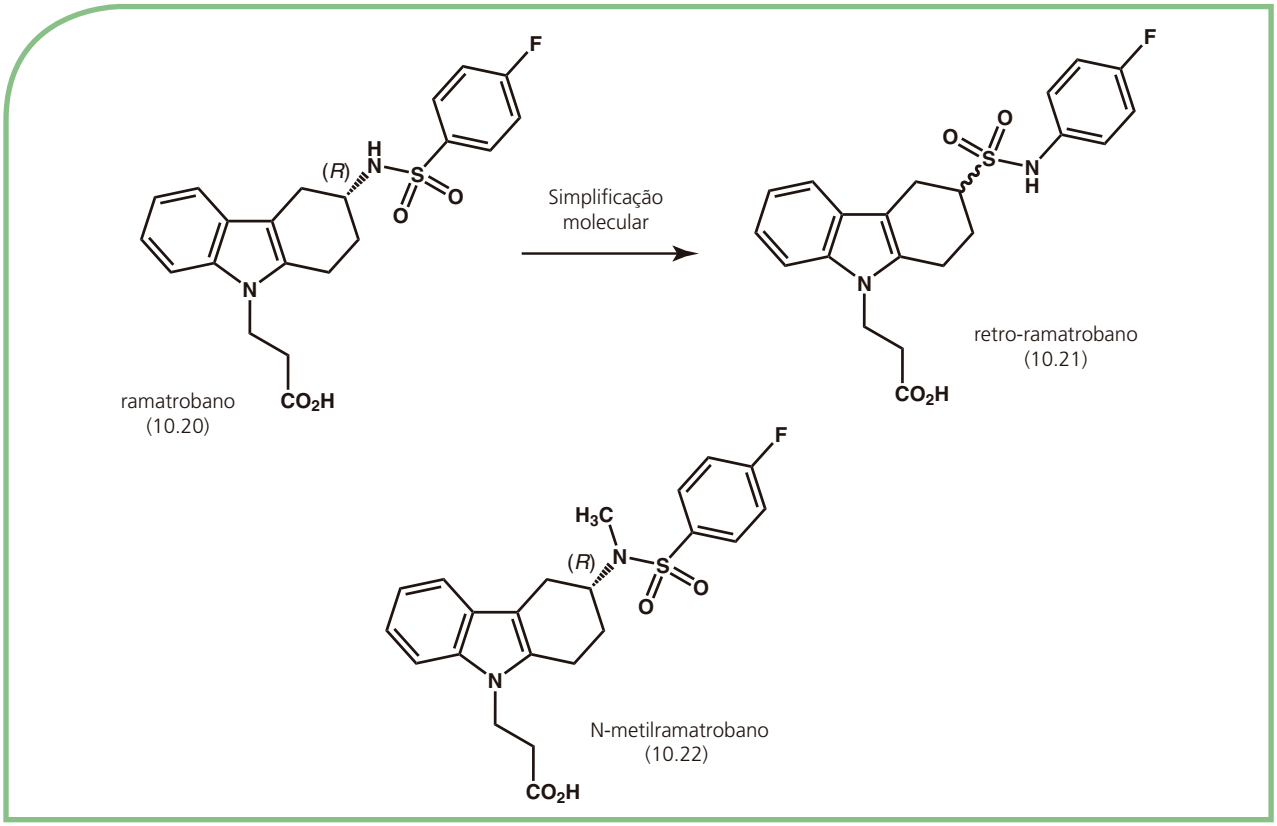
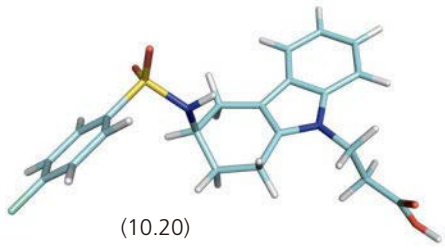


FIGURA **10.10** ▶ DESENHO DO RETRO-RAMATROBANO (10.21) POR SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR DO PROTÓTIPO RAMATROBANO (10.20) E DE SEU ANÁLOGO *N*-METILADO (10.22).



(10.20)

FIGURA **10.11** ▶ VISÃO 3D DO RAMATROBANO (10.20) (PYMOL 1.4).

(Figura 10.10). Recentemente, evidenciou-se que os receptores homólogos de quimiocinas, expressos em células Th2 (CRTH2),[18] podem ser considerados como receptores transmembrânicos de sete segmentos acoplados a proteína G (GPCR),[19] secundários de alta afinidade para a PGD_2, sendo os responsáveis pelos efeitos anti-inflamatórios deste icosanoide. Ademais, a própria TXA_2 é agonista desse tipo de receptor, sugerindo a possibilidade de que ambos os prostanoides possam contribuir para a reação inflamatória alérgica por ativação de CRTH2. Estas observações permitiram identificar para o próprio ramatrobano (10.20) uma atividade antagonista CRTH2 marginal, conduzindo grupos de pesquisa envolvidos na descoberta de agentes antiasmáticos a estudar análogos modificados do ramatrobano (10.20, Figura 10.13), buscando otimizar seu perfil antagonista de CRTH2. Ulven e Kostenis[20] descreveram, em 2005, o simples análogo metilado (10.22, Figura 10.10) do ramatrobano (10.20), que apresentou superior perfil antagonista dual sobre receptores TP e CRTH2 (Figura 10.10).[21-23]

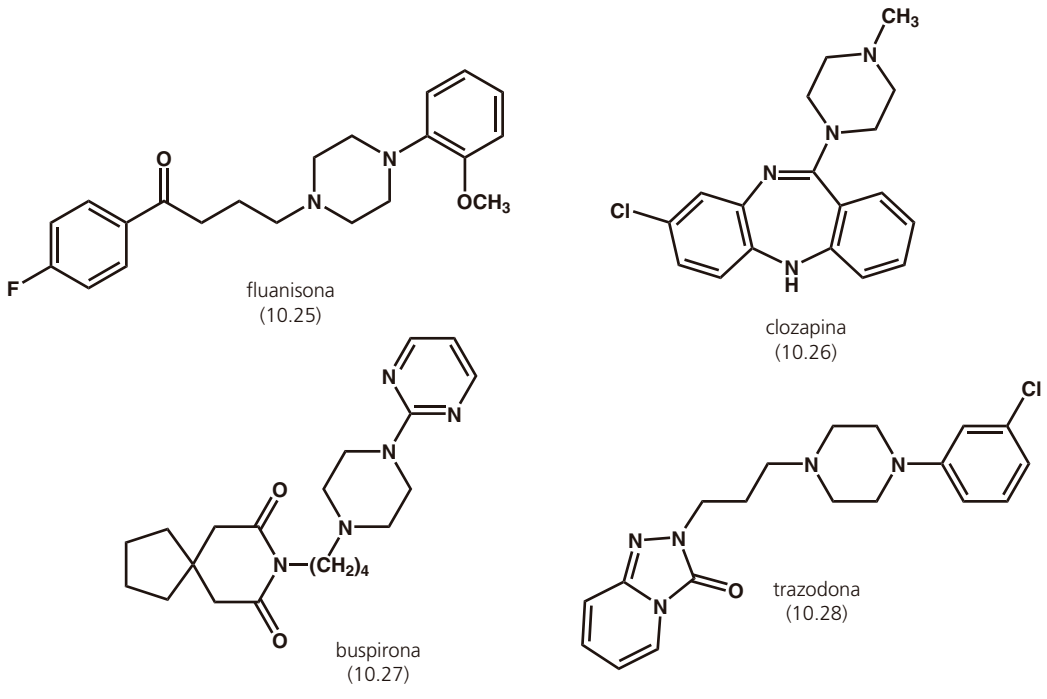
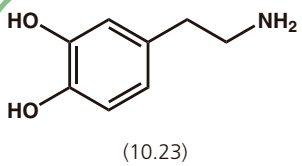
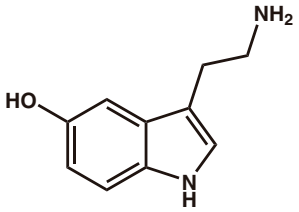


FIGURA **10.13** ▶ QUIMIOTIPO *N*-ARILPIPERAZINA OU *N*-ARILPIPERIDIONA PRESENTE NA ESTRUTURA DE FÁRMACOS DE NEUROATIVOS (10.25-10.28).



(10.23)



(10.24)

FIGURA **10.12** ▶ ESTRUTURAS DOS NEUROTRANSMISSORES DOPAMINA (10.23) E SEROTONINA (10.24).

A SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR COMO ESTRATÉGIA PARA A DESCOBERTA DE NOVOS PROTÓTIPOS ANTIPSICÓTICOS: LASSBio-579 E LASSBio-581

As aminas biogênicas, por exemplo, catecolaminas, dopamina (10.23) e serotonina (10.24) (Figura 10.12), são neurotransmissores que participam da regulação de funções e vias metabólicas associadas ao sistema nervoso central (SNC), cuja modulação dos receptores-alvos pode acarretar diversas desordens psiquiátricas, incluindo ansiedade, depressão, esquizofrenia, Parkinson e disfunção erétil (DE). Muitos fármacos capazes de modular a ação desses neurotransmissores, atuando como agonistas ou antagonistas de seus correspondentes biorreceptores, apresentam a subunidade *N*-arilpiperazina[24] em seu arcabouço molecular, como pode ser evidenciado, por exemplo, nas estruturas do antipsicótico típico fluanisona (10.25),[25] do antipsicótico atípico clozapina (10.26),[26] do ansiolítico buspirona (10.27)[27] e do antidepressivo trazodona (10.28)[28] (Figura 10.13).

Na busca por novos protótipos com melhor eficácia terapêutica, relativa seletividade funcional e reduzidos efeitos adversos, novos compostos *N*-fenilpiperazínicos heterocíclicos, incluindo o derivado pirazólico LASSBio-579 (10.29)[27] e o derivado 1,2,3-triazólico LASSBio-581 (10.30),[29] foram descritos como candidatos à fármacos antipsicóticos (Figura 10.14), explorando no desenho de sua arquitetura molecular a estratégia de simplificação molecular do protótipo clozapina (10.26). Esse fármaco, apesar de apresentar eficácia no tratamento deste tipo de distúrbio do sistema nervoso central, produz discrasias sanguíneas nos pacientes tratados.

No planejamento estrutural de 10.29 e 10.30 o anel central **b** da clozapina (10.26, Figura 10.14) foi aberto e contraído, fornecendo o anel pirazólico e o isóstero 1,2,3-triazólico, respectivamente, os quais apresentam o grupamento arila funcionalizado em *N*-1 para prevenir a prototropia típica desses sistemas aza-heterocíclicos (Figura 10.14). O

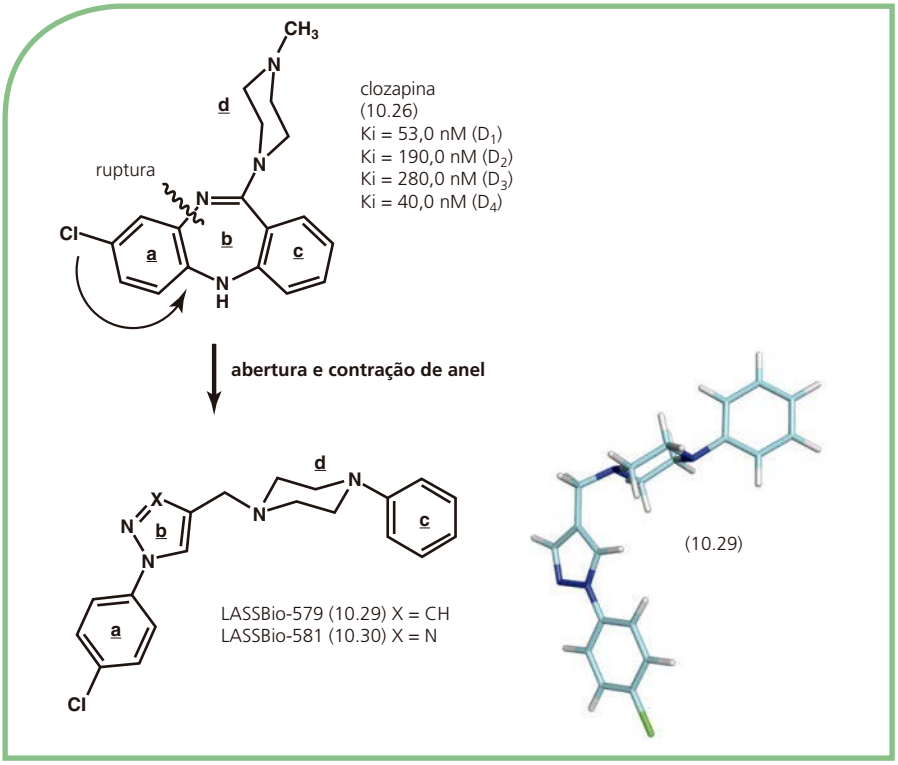


FIGURA **10.14** ▶ DERIVADOS *N*-FENILPIPERAZÍNICOS FUNCIONALIZADOS (10.29) E (10.30), PLANEJADOS COMO LIGANTES DOPAMINÉRGICOS ANÁLOGOS À CLOZAPINA (10.26).

substituinte cloro foi introduzido no anel fenila ligado ao sistema heterocíclico de 10.29 e 10.30, buscando alcançar similaridade estereo-eletrônica com o protótipo clozapina (10.26), da mesma maneira que o anel fenila **c** foi transposto para o nitrogênio distal do anel piperazínico **d** dos novos análogos, de modo a garantir o perfil de lipofilicidade adequado para sua ação central (Figura 10.14).

A avaliação do perfil ligante destes derivados para os subtipos de receptores dopaminérgicos existentes, isto é, D1-D5,[28] permitiu caracterizar sua seletividade para os subtipos D2 e D4, bem como a capacidade de modular a atividade intrínseca como agonista ou antagonista, em função da manipulação da estrutura química. Além disso, foi possível também evidenciar a capacidade dos derivados LASSBio-579 (10.29) e LASSBio-581 (10.30) de se ligar a receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}, os quais têm importante participação no controle dos sintomas negativos da esquizofrenia.[30] Estudos comportamentais mediados pelos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico em animais indicaram que o protótipo LASSBio-579 apresentava perfil antagonista de receptores D2/D4,[31,32] agonista parcial de receptores 5-HT_{1A} e antagonista de receptores 5-HT_{2A},[32,33] podendo-se esperar que estas substâncias possuam o perfil farmacológico antecipado, similar ao de fármacos antipsicóticos atípicos, como neste caso o protótipo clozapina (10.26).[34] Este perfil farmacológico indicava que, além da atividade antipsicótica, decorrente da modulação seletiva de receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, seria possível explorar outras ações terapêuticas decorrentes da atividade agonista dos receptores do subtipo D2, a exemplo do tratamento da disfunção erétil (DE),[35,36] de forma análoga à observada para o fármaco apomorfina (10.31) (Uprima®), agonista dopaminérgico utilizado clinicamente no tratamento da DE (Figura 10.15).

A SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR COMO ESTRATÉGIA PARA A DESCOBERTA DE NOVO PROTÓTIPO CARDIOTÔNICO: LASSBio-294

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca se caracteriza pelo infarto do miocárdio com edema e congestão periférica. A terapia geralmente empregada para o tratamento desses quadros inclui o uso de fármacos capazes de aumentar a contratibilidade do miocárdio com efeitos inotrópicos positivos, por exemplo, glicosídeos cardíacos,[37] combinados com diuréticos. Infelizmente, o uso dos glicosídeos cardiotônicos tem sido restrito, em função de seus efeitos pró-arritmogênicos e do reduzido índice terapêutico que possuem. Além dos fármacos cardiotônicos, que atuam sobre a Na^+-K^+-ATPase,[38] inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA),[39] antagonistas de receptores de angiotensina,* antagonistas de canais de cálcio** e antagonistas adrenérgicos seletivos*** têm sido empregado no tratamento da insuficiência cardíaca.

O envolvimento do Ca^{+2} miofibrilar e da isoforma cardíaca de fosfodiesterase (i.e., PDE3), que apresenta a mesma afinidade para ambos os nucleotídeos AMPc e GMPc (Figura 10.16), tem antecipado a possibilidade de se tratar a insuficiência cardíaca congestiva com inibidores seletivos desta isoforma, capazes de promover efeitos combinados vasodilatadores e inotrópicos positivos.[43]

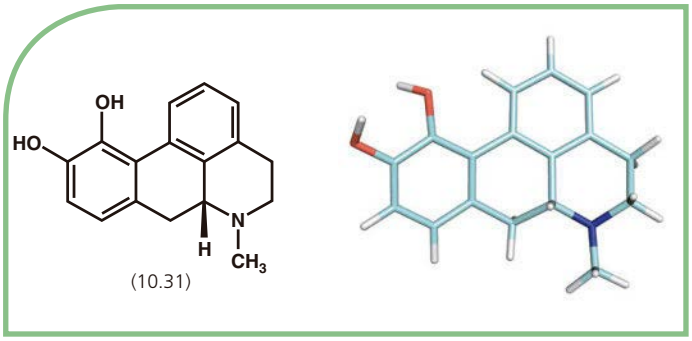
Entre os inibidores conhecidos da PDE3[44] encontram-se diversos derivados piridazinônicos sintéticos (p. ex., 10.38 e 10.39, Figura 10.17).****,[47] Estas substâncias (10.38 e 10.39) originaram-se das piridazinonas (10.37, Figura 10.17), estruturalmente relacionados à classe dos cardiotônicos 2-(1*H*)piridinonas (10.36, Figura 10.17) à qual pertence a milrinona (10.40, Primacor®, Figura 10.17), fármaco inibidor de PDE3, lançado em 1981 pelos laboratórios Sterling Co., EUA, como cardiotônico com potentes propriedades inotrópicas positivas.[48]

* A losartana (Cozcar®) foi o primeiro fármaco desenvolvido, em 1995, para atuar ao nível dos receptores AT_1, em posologia diária única.[40]

** Diversos antagonistas de canais de Ca^{+2} foram descritos por Triggle.[41]

*** O principal representante é a prazosina desenvolvida pela Pfizer.[42]

**** Diversos compostos di-hidro(2*H*)-piridazinônicos apresentam propriedades cardiotônicas atuando ao nível da PDE3 inter-alia: KF15232[45] e Simendan.[46]



(10.31)

FIGURA **10.15** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO AGONISTA DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D_2 APOMORFINA (10.31).

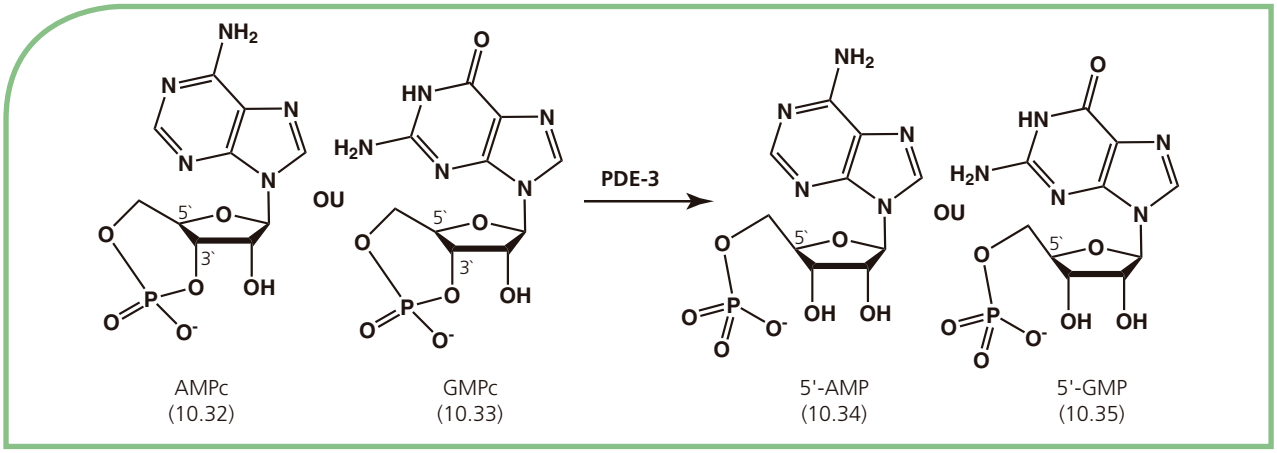


FIGURA **10.16** ▶ HIDRÓLISE DE NUCLEOTÍDEOS CÍCLICOS PELA FOSFODIESTERASE 3 (PDE-3).

O emprego da tática de *simplificação molecular* sobre os protótipos di-hidro(2*H*) piridazinônicos (10.38 e 10.39), representada pela simples ruptura da ligação **a** (Figura 10.18), permitiu identificar a função *N*-acilidrazona (NAH),[49,50] mascarada no sistema heterocíclico de 10.38 e 10.39.

A aplicação da estratégia de *simplificação molecular* sobre os inibidores de PDE3 10.38 e 10.39 permitiu o reconhecimento da similaridade molecular existente entre

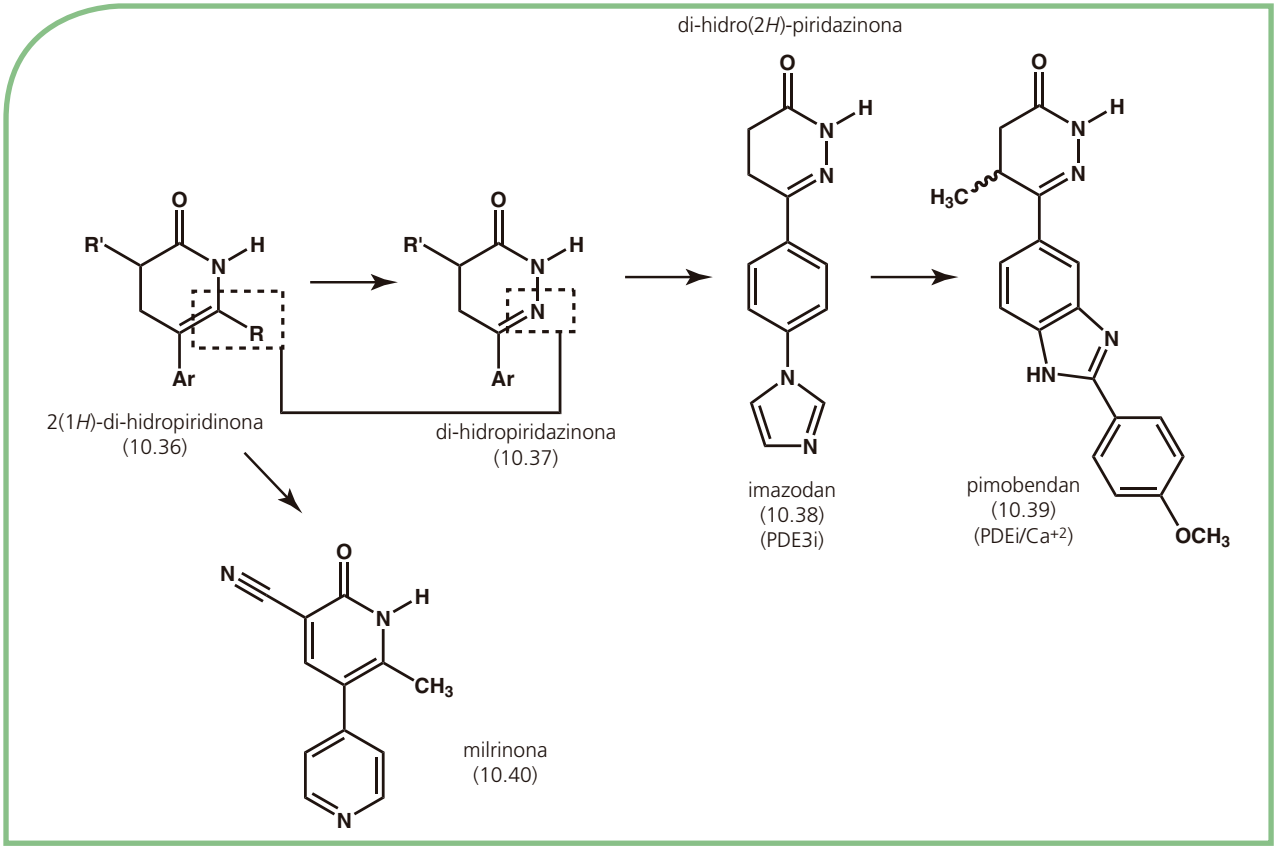


FIGURA **10.17** ▶ INIBIDORES PIRIMIDÔNICOS E PIRIDAZINÔNICOS DA PDE3.

derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) e estes fármacos cardioativos, estimulando o planejamento de novos derivados NAH conforme ilustra a Figura 10.19. Estes novos compostos foram sintetizados e investigados quanto às suas eventuais propriedades cardiotônicas, ampliando as perspectivas de emprego terapêutico desta classe de substâncias NAH, geralmente simples do ponto de vista estrutural e, portanto, de fácil acesso sintético, atributos fascinantes para o químico farmacêutico medicinal.

A gênese da nova série de derivados NAH (10.41, Figura 10.19) fundamentou-se na inclusão de unidade aromática **b** na função acila, eliminando-se o carbono estereogênico C-5, presente em derivados (2*H*)-piridazinônicos ativos, como o pimobendam (10.39) e outros (Figuras 10.17 e 10.19).[51,52]

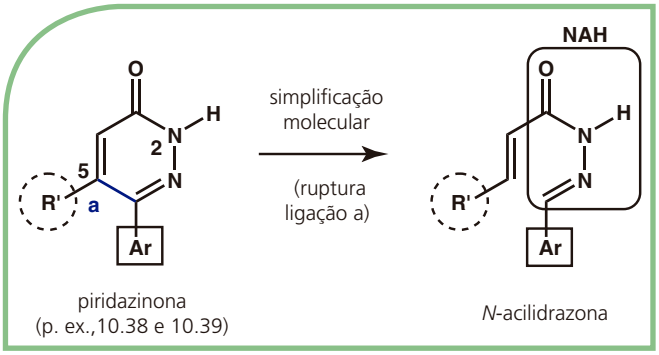


FIGURA **10.18** ▶ IDENTIFICAÇÃO DO QUIMIOTIPO *N*-ACILIDRAZONA (NAH) POR SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR DO NÚCLEO PIRIDAZINONA.

A natureza da subunidade estrutural **b** incluída nos novos derivados NAH (10.41) inspirou-se no safrol (10.42) (Figura 10.19), principal componente químico do óleo de sassafrás e bióforo natural amplamente empregado por Barreiro e colaboradores no plane-

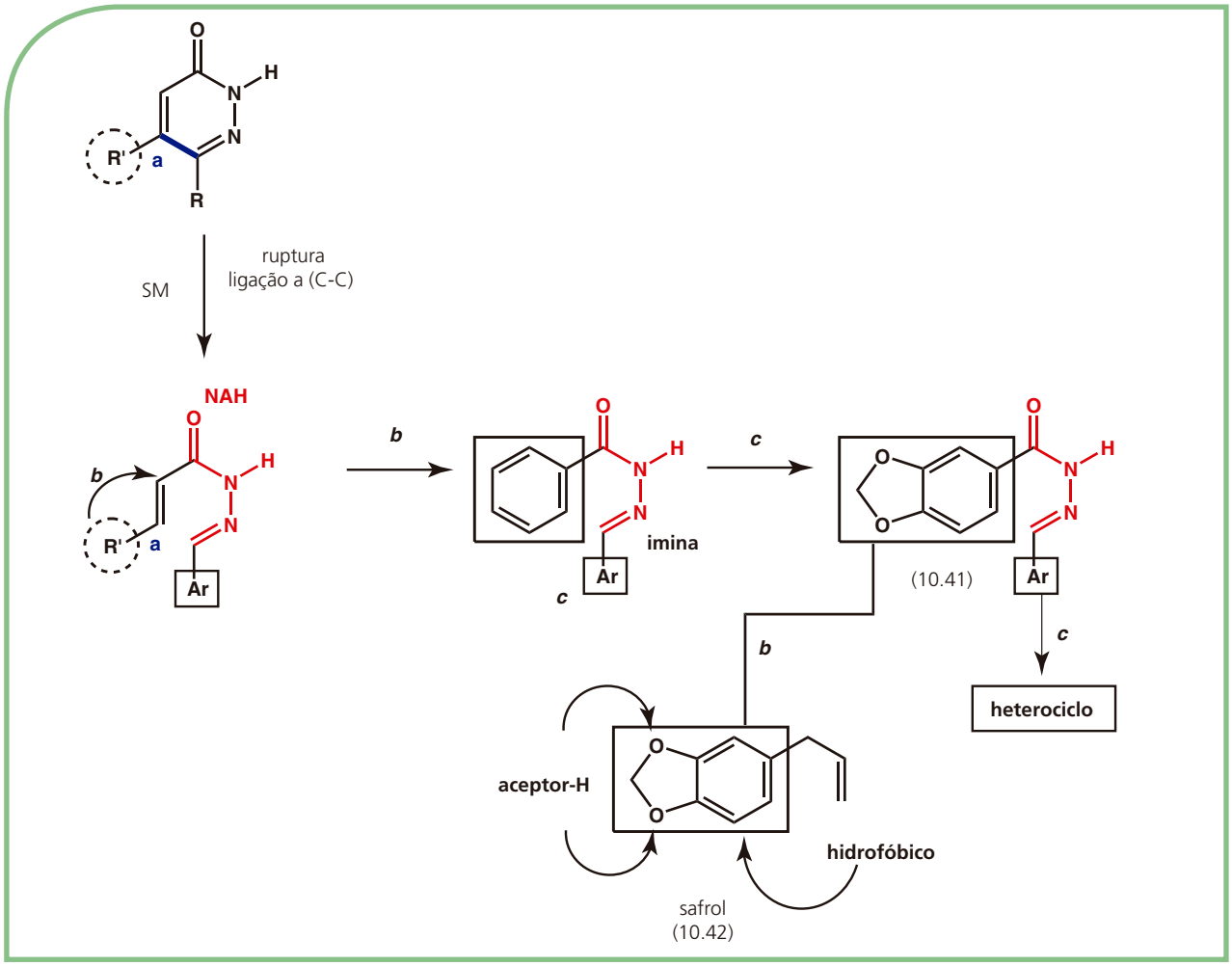
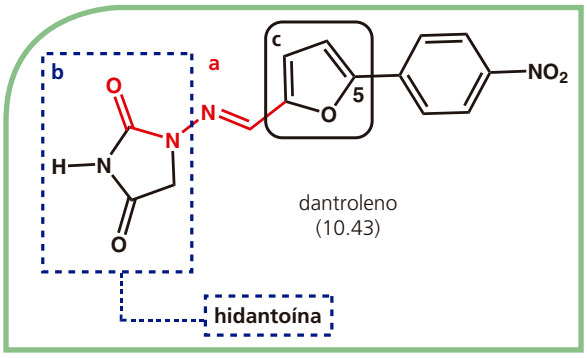


FIGURA **10.19** ▶ DESENHO DE NOVOS DERIVADOS NAH-CARDIOATIVOS (P. EX., 10.41) A PARTIR DA ESTRATÉGIA DE SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR DO NÚCLEO PIRIDAZINÔNICO.



dantroleno
(10.43)

FIGURA **10.20** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO DANTROLENO (10.43).

jamento de novas substâncias bioativas.[53] O reconhecimento do caráter ambidente do sistema benzodioxola presente em (10.42) decorre da propriedade em interagir com possíveis sítios de reconhecimento molecular de receptores biológicos atuando como aceptor de ligações-H e por interações hidrofóbicas, simultaneamente, o que o credencia como um atraente bióforo.

Uma vez definido o padrão estrutural da subunidade **b** (Figura 10.19) dos novos derivados **NAH** planejados (10.41), restava eleger o padrão estrutural do substituinte aromático **c** (Figura 10.19) ligado à insaturação imínica de 10.41.

O dantroleno (10.43, Figura 10.20), fármaco descrito em 1986[54-59] e introduzido na terapêutica como agente miorrelaxante esquelético, atua, seletivamente, na liberação do Ca^{+2} do retículo sarcoplasmático (SR), modulando os canais de Ca^{+2} modulados pelos receptores de rianodina.[60] Esta substância é o único fármaco útil no tratamento da hipertermia maligna e da esclerose múltipla[61-63] e apresenta em sua estrutura uma função **NAH** (***a***, Figura 10.20) parcialmente incluída no anel imidazolinodiônico (***b***, Figura 10.20), substituída na insaturação imínica pelo núcleo 2-furano-5-funcionalizado (***c***, Figura 10.20).

Esta análise estrutural inspirou a natureza heterocíclica do padrão de substituição aromática ***c*** da insaturação **C=N** da nova classe de derivados **NAH** planejados (Figura 10.19).

Os novos derivados **NAH** com Ar = 2-furano (10.44, Figura 10.21) e 2-tiofeno (10.45, Figura 10.21) foram desenhados e sintetizados, em rendimentos globais adequados. Estes novos derivados **NAH** (10.44 e 10.45) foram estruturalmente caracterizados, inclusive quanto à natureza da configuração da ligação dupla **N=C** e, então, submetidos aos ensaios farmacológicos relacionados aos efeitos cardiotônicos, em modelos relacionados ao metabolismo de Ca^{+2}. Os resultados obtidos permitiram identificar o composto tiofênico LASSBio-294 (10.45, Figura 10.21)[64] como o mais ativo na modulação do Ca^{+2} do SR,[65-67] confirmando as expectativas antecipadas quando do planejamento estrutural desta série de derivados NAH (10.41, Figura 10.19). Cabe mencionar que os derivados **NAH** sintetizados como isósteros de LASSBio-294,[49,50] ou seja, os derivados 2-furânico (10.44, Figura 10.21), benzênico (10.46, Figura 10.22) e 4-piridínico (10.47, Figura 10.22),

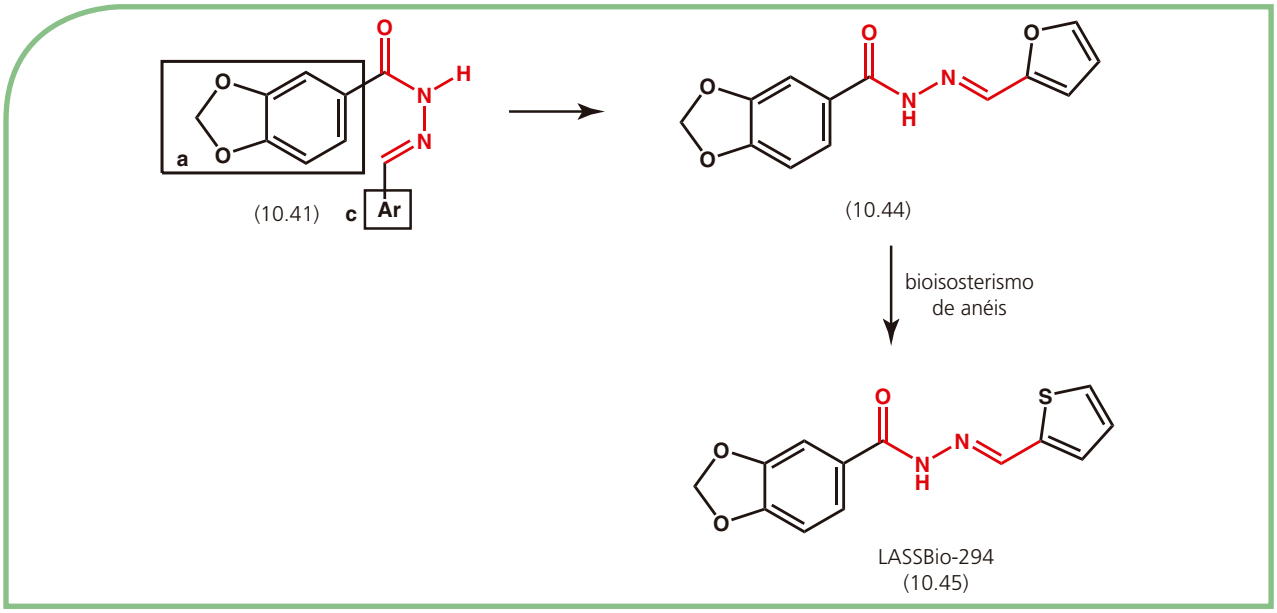


FIGURA **10.21** ▶ DEFINIÇÃO DO PADRÃO HETEROCÍCLICO DE SUBSTITUIÇÃO DA SUBUNIDADE **C** LIGADA À FUNÇÃO NAH, OBTIDA POR SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR DOS PROTÓTIPOS PIRIDAZINÔNICOS.

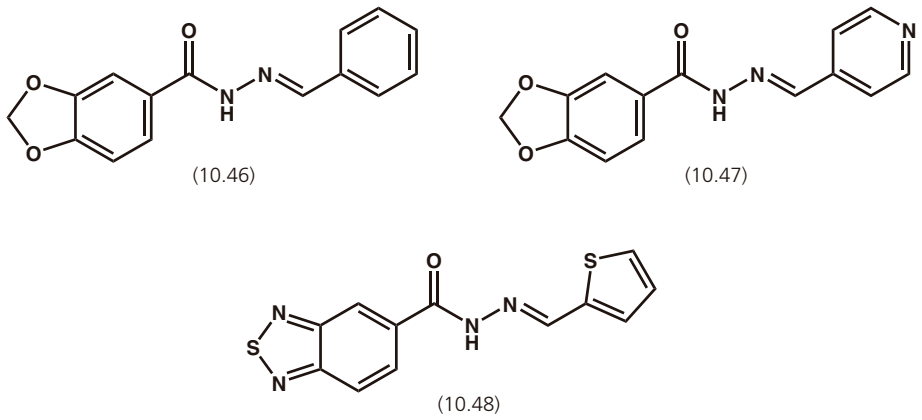


FIGURA **10.22** ▶ ISÓSTEROS DO DERIVADO NAH CARDIOATIVO, LASSBio-294 (10.45).

não foram capazes de apresentar perfil de atividade similar ao LASSBio-294 (10.45, Figura 10.21),[68] exemplificando a importância do substituinte 2-tiofênico na insaturação imínica da função **NAH**, para esta atividade moduladora do Ca^{+2}. Outrossim, a inexpressiva atividade observada para o composto benzotiadiazólico (10.48, Figura 10.22),[69] isóstero clássico de anel do sistema benzodioxola de LASSBio-294 (10.45), indicou a importância desta subunidade aromática, inspirada no bióforo natural (10.42, Figura 10.19), como ponto farmacofórico essencial para a atividade farmacológica de LASSBio-294.

Considerando-se o envolvimento do Ca^{+2} do retículo sarcoplasmático na função muscular esquelética relacionada à hipertermia maligna e distrofia muscular, além do efeito cardioprotetor promovido pela modulação do Ca^{+2} citossólico, direta ou indiretamente mediada por PDEs, o novo protótipo identificado, LASSBio-294 (10.45), foi então bioensaiado quanto às suas propriedades inotrópicas. Os resultados farmacológicos obtidos[70-73] indicaram que LASSBio-294 (10.45) foi capaz de induzir intenso relaxamento, concentração-dependente, em anéis isolados e intactos de aorta de ratos com IC_{50} = 74 μM.[74] Ademais, este efeito foi abolido pela remoção do endotélio e não se alterou pela pré-inibição da *N*-óxido sintase (NOS), induzida por *L*-NAME (10.49, Figura 10.23), nem pela pré-inibição da formação de metabólitos da cascata do ácido araquidônico, promovida pelo tratamento com concentração adequada de indometacina (10.50, Figura 10.23), conhecido inibidor da prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS).[74] Este conjunto de resultados experimentais sugeriam fortemente que o mecanismo de ação de 10.45 pudesse estar relacionado com a inibição de PDEs, pois seus efeitos inotrópicos não eram modulados pelo *N*-óxido (NO), nem pela cascata do ácido

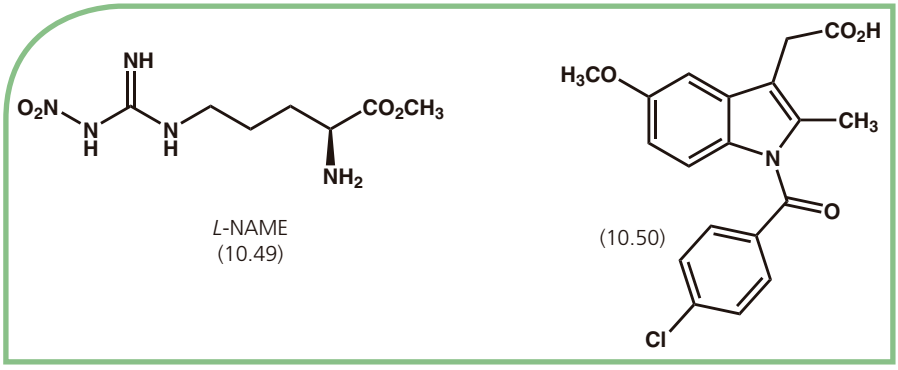


FIGURA **10.23** ▶ ESTRUTURAS DO *L*-NAME (10.49) E INDOMETACINA (10.50).

araquidônico e nem mesmo por canais de K^+. Bioensaios de *inibição* sobre diversas isoformas de PDEs, ou seja, PDE1B, PDE2A, PDE3A, PDE4B, PDE4D e PDE5, foram realizados, e os resultados obtidos na concentração de 10 μM demonstraram que LASSBio-294 (10.45) não era capaz de atuar como inibidor de nenhuma destas isoformas de PDE, indicando que seus efeitos cardíacos não podiam ser explicados por meio desse mecanismo farmacológico de ação.

Em face das atraentes propriedades identificadas para LASSBio-294 (10.45), os estudos de *binding* foram ampliados e realizados sobre uma extensa plataforma de possíveis alvos terapêuticos relacionados às respostas farmacológicas observadas. Dentre muitos, foram realizados sobre biorreceptores adenosinérgicos, obtendo-se importantes constantes de afinidade, sobretudo para o subtipo A_{2A}.[75,76] Tais resultados, confirmados experimentalmente, explicam de forma mais completa os efeitos cardiotônicos observados com o composto LASSBio-294 (10.45), atribuindo a este autêntico protótipo de novo fármaco cardioativo perfil dual inédito e ampliando suas possíveis indicações terapêuticas.[64,77,78]

Atraentes, os resultados motivaram os estudos subsequentes das propriedades farmacocinéticas de LASSBio-294 (10.45), incluindo sua estabilidade química e metabólica, assim como seu perfil toxicológico.[79-81] A Figura 10.24 ilustra os principais metabólitos identificados nos estudos *in silico*, *in vitro* e *in vivo*.[79,80] O conjunto de resultados favoráveis destes ensaios pré-clínicos, compreendendo as propriedades ADME de LASSBio-294, indicaram para a etapa seguinte dos estudos, aquela de otimização de suas propriedades, como é a praxe da química medicinal ao identificar um composto-protótipo promissor, como veremos mais à frente, ainda neste capítulo.

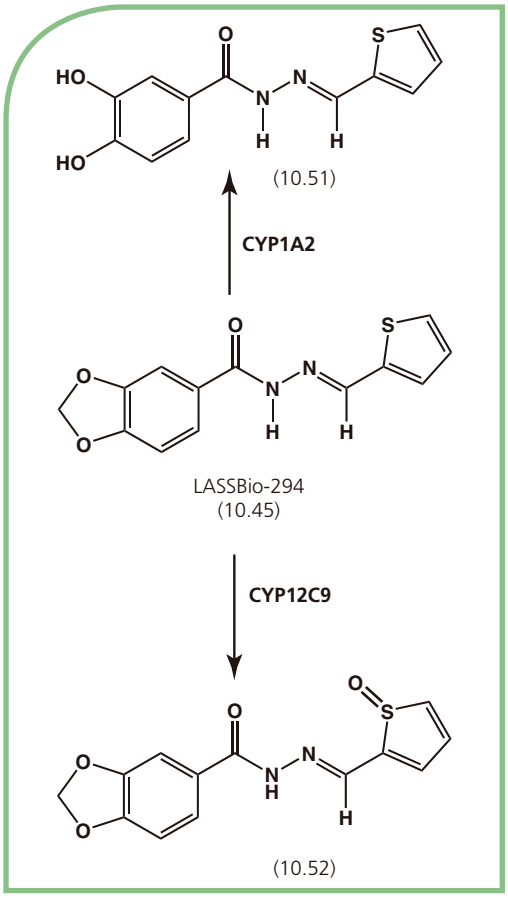


FIGURA **10.24** ▶ PRINCIPAIS METABÓLITOS DE FASE I DO PROTÓTIPO CARDIOATIVO LASSBio-294 (10.45).

A RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL COMO TÁTICA DE SIMPLIFICAÇÃO MOLECULAR

Entre as estratégias de modificação molecular de um composto-protótipo visando sua otimização ou, ainda, para o desenho de novos padrões estruturais bioativos, isto é, bióforos, capazes de apresentar melhor perfil de seletividade *vis-à-vis* a isoformas enzimáticas ou um subtipo específico de biorreceptor, a restrição conformacional pode ser empregada buscando fixar uma determinada conformação, capaz de responder pelo reconhecimento molecular de dado sítio receptor com seletividade.

A *restrição conformacional* de moléculas bioativas flexíveis pode ser conseguida de diversas maneiras. A mera introdução de um grupamento metila é capaz de restringir a rotação livre de uma determinada ligação. O uso de grupamentos funcionais que possam provocar a formação de ligações-H intramoleculares ou, ainda, a introdução de uma insaturação, preferencialmente uma ligação dupla, de forma a ser capaz de fixar a posição relativa de substituintes terminais ou geminais, devido à sua rigidez, ou, finalmente, como já estudado, a introdução de um ciclo (i.e., anelação) representam estratégias capazes de introduzir rigidez conformacional em um determinado arranjo molecular.

A estratégia de *restrição conformacional* para modificação molecular de um protótipo pode aumentar a afinidade e a seletividade deste ligante por uma enzima/receptor, sendo, portanto, muito empregada na busca de ligantes antagonistas/agonistas de um determinado subtipo de biorreceptor ou isoforma enzimática.

O aumento da afinidade por um determinado subtipo de receptor, resultante da aplicação da restrição conformacional de um composto-protótipo, pode resultar da redução da entropia adversa ou da estabilização de uma conformação bioativa de alta energia que o protótipo, com maior flexibilidade conformacional, possui. Este efeito se deve à redução do grau de liberdade conformacional que um ligante flexível

sofre quando interage com um biorreceptor. Essa redução de entropia, desfavorável à interação do ligante com o biorreceptor, reduz a energia livre e, portanto, foi denominada "entropia-adversa" ao reconhecimento molecular. Estes fatores entrópicos predominam, geralmente, em interações de antagonistas lipofílicos, sendo menos relevantes em agonistas, cujas interações predominantes dependem da entalpia do sistema.

Em geral, como a restrição conformacional introduzida em um determinado bioligante mantém as funcionalidades originais responsáveis pelo reconhecimento molecular do ligante pelo receptor, as mudanças de entalpia no sistema são desprezíveis. Inversamente, a restrição conformacional introduzida restringe o grau de liberdade do bioligante, reduzindo a "entropia-adversa", que desfavorece a interação e aumenta a variação de energia livre do sistema que interage.

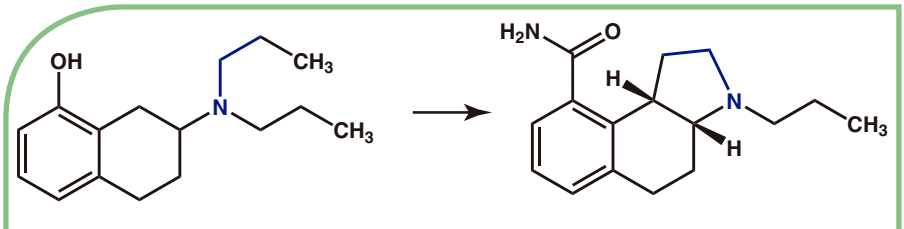
Em muitos casos, o ligante interage com o biorreceptor adotando conformações que não correspondem àquelas mais estáveis, ditas de alta energia; por exemplo, quando o bioligante precisa adotar conformações sinclinais ou anticlinais necessárias à correta orientação do farmacóforo ao sítio receptor. Neste caso específico, a restrição conformacional pode mimetizar essa conformação, mas com menor energia, favorecendo a interação ligante-receptor.

De uma maneira geral, as aminas biogênicas que englobam diversos neurotransmissores, conforme descrito anteriormente, possuem grande flexibilidade na cadeia aril- ou heteroaril-etilamina, podendo adotar várias conformações, muitas isoenergéticas. Esta versatilidade conformacional pode permitir o reconhecimento molecular conformacionalmente controlado pelos diferentes subtipos de receptores que, em sua maioria, esta categoria de bioligantes possui.

O composto (10.53b), sintetizado em 1993 por Lin e colaboradores,[82] no então laboratório da empresa Upjohn em Kalamazoo, EUA, foi planejado como um análogo conformacionalmente restrito do derivado (10.53a), visando obter candidatos a fármacos agonistas de receptores 5-HT_{1A} mais potentes. Esta substância apresenta um novo anel pirrolidínico envolvendo dois átomos de carbono do *N*-substituinte propila de 10.53a, levando ao potente agonista 10.53b com melhor perfil farmacocinético (Figura 10.25).

A RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL NO DESENHO DE PROTÓTIPOS DUAIS

No âmbito dos fármacos antitrombóticos com propriedades duais, inibidor de tromboxana sintase (TXSi) e antagonista de receptores de TXA_2 (TPant), o derivado (10.55,[83] Figura 10.26) foi desenhado considerando a ponte metilenodioxila do sistema benzodioxola, originária do safrol (10.42), utilizado como matéria-prima por ser um bióforo natural atraente, como provável sítio de interação com o grupamento heme da TXS, mimetizando os átomos de oxigênios da unidade bicíclica da PGH_2 (10.56, Figura 10.27), substrato natural desta enzima CYP450 dependente. Modelo da topografia da TXS, descrito por Kato e colaboradores,[84] indicava uma distância ideal de 8,5-10 Å entre o átomo de oxigênio *O*-9 da função endoperóxido do substrato natural e a função ácido carboxílico terminal, como fator estrutural crítico no processo de reconhecimento molecular pela enzima (Figura 10.28). Estudos de modelagem molecular, utilizando a mecânica molecular, permitiram



(10.53a) (10.53b)

FIGURA **10.25** ▶ APLICAÇÃO DA RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL NA OTIMIZAÇÃO DE AGONISTAS DE RECEPTORES 5-HT_{1A}.

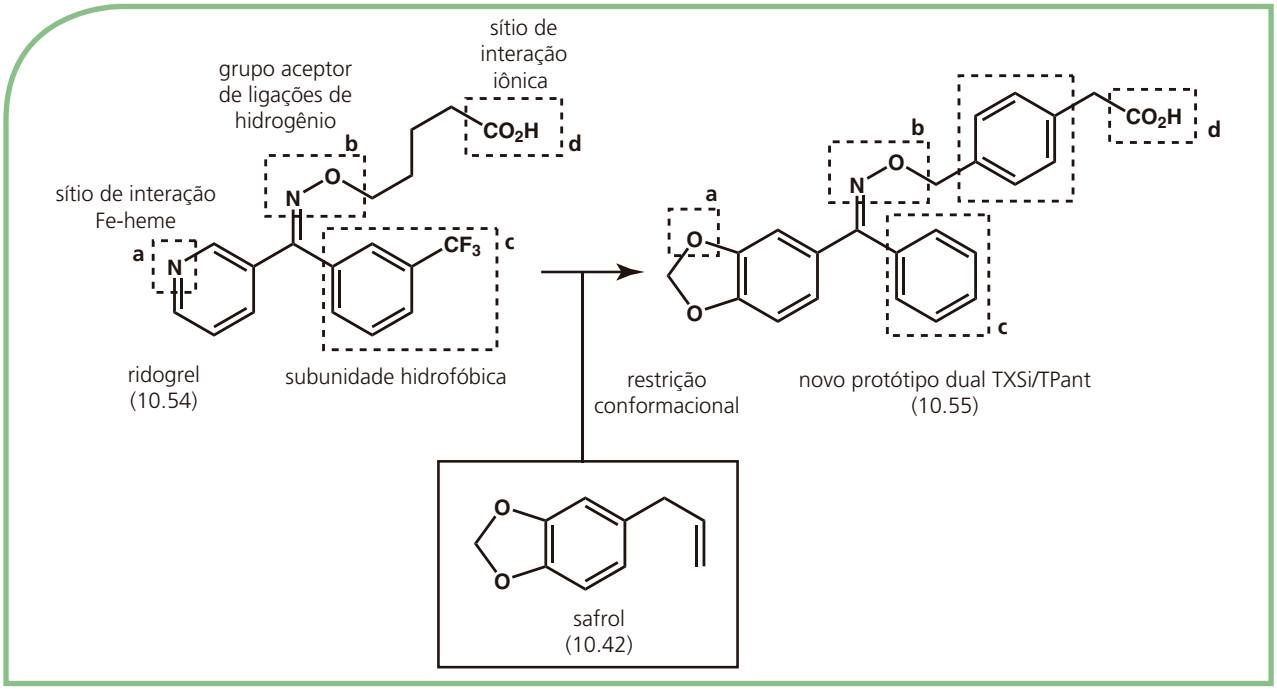


FIGURA **10.26** ▶ GÊNESE DO DERIVADO DUAL (10.55) A PARTIR DO PROTÓTIPO RIDOGREL (10.54).

a construção de modelo topográfico misto, útil para o planejamento de novos derivados candidatos a protótipos duais TXSi/TPant. Esse modelo 3D reconheceu o novo derivado (10.55), no qual a cadeia ácido carboxílico, essencial à atividade pretendida, encontra-se incluída na unidade *para*-benzilacética (d, Figura 10.26), introduzindo um adequado e desejável nível de restrição conformacional a essa subunidade farmacoforicamente importante, favorecendo a distância preconizada como ideal e necessária ao reconhecimento molecular pela TXS, como provável agente dual TXSI/TPant. Do mesmo modo, a restrição conformacional da cadeia ácido carboxílico de 10.55 e a presença do anel fenílico não substituído da dupla ligação imínica, de configuração definida, introduzem o caráter de ação dual a este novo derivado (10.55), em analogia ao protótipo ridogrel (10.54, Figura 10.26), contribuindo para seu reconhecimento também pelos receptores de TXA_2 (Figura 10.28).

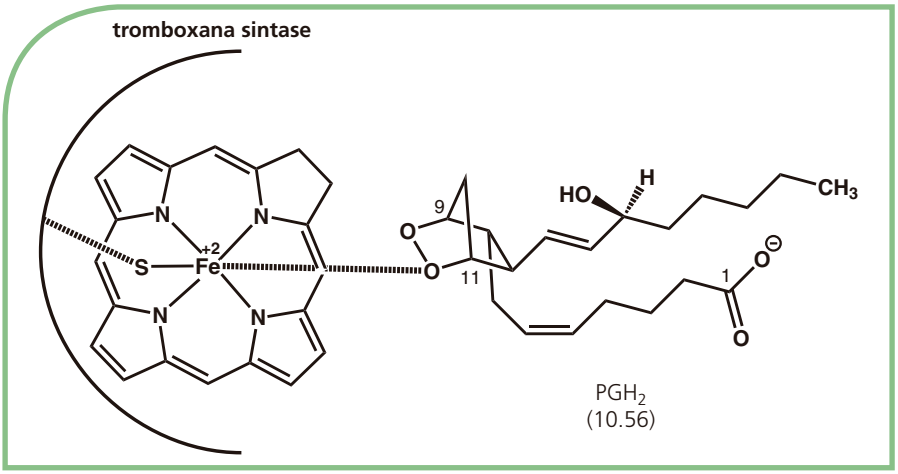


FIGURA **10.27** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA INTERAÇÃO DO SUBSTRATO PGH_2 (10.56) COM A TXS.

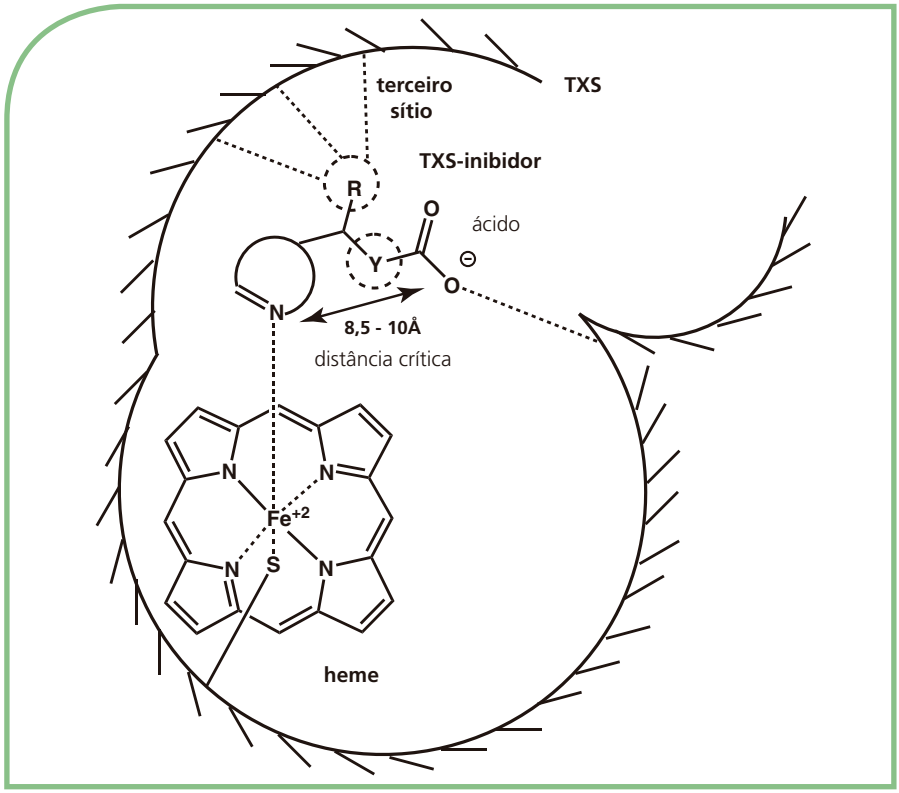
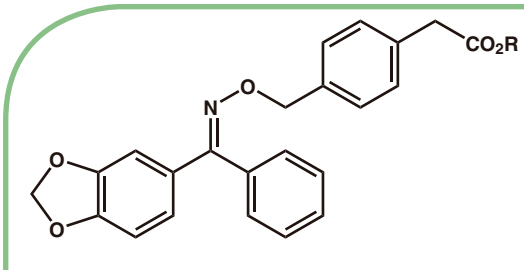


FIGURA 10.28 ▶ MODELO TOPOGRÁFICO.
Fonte: Kato e colaboradores.[84]

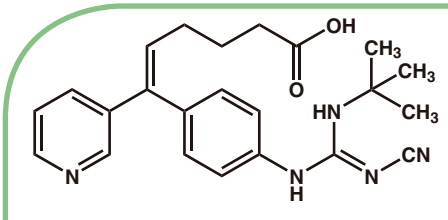
Os resultados da avaliação farmacológica do novo derivado (10.55, Figura 10.29), denominado safrogrel, no bioensaio de inibição da agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico, em plasma de coelho rico em plaquetas, confirmaram o antecipado perfil antiagregante plaquetário. Os resultados indicaram que (10.55) representa uma nova classe de candidatos a protótipos de agentes antitrombóticos, sintetizados a partir do safrol (10.42),[83] caracterizando uma nova categoria de compostos-protótipos de agentes antitrombóticos da classe dos *O*-benziléteres de oximas.

O terbogrel (10.58, Figura 10.30)[85] é um derivado ácido carboxílico funcionalizado com uma subunidade cianoguanidina com atividade dual do tipo TPant e TXSi que foi desenvolvido para o tratamento da asma.



R = H (10.55)
R = CH_3(10.57)

FIGURA 10.29 ▶ PERFIL ANTIPLAQUETÁRIO DOS DERIVADOS CONFORMACIONALMENTE RESTRITOS (10.55) E (10.57)



terbogrel
(10.58)

FIGURA 10.30 ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO TERBOGREL (10.58).

A RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL NO DESENHO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS SIMBIÓTICOS

A restrição conformacional foi empregada por Toda e colaboradores[86] para o desenho de novos protótipos simbióticos com perfil duplo inibidor de transportadores de serotonina (SERT) e da AChE, abordagem inovadora que busca atenuar os efeitos depressivos típicos do paciente com a doença de Alzheimer.[87-89] Estes autores descreveram a gênese do derivado simbiótico (10.60, Figura 10.31), com atividade inibitória equipotente sobre a SERT e a AChE, a partir de dupla aplicação da estratégia de restrição conformacional sobre o protótipo 10.59.

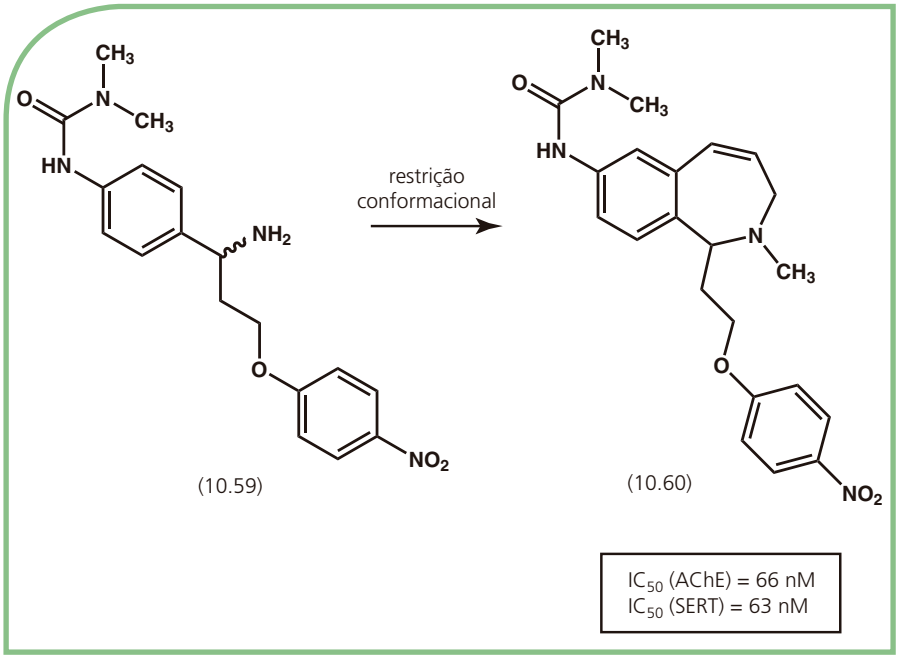


FIGURA **10.31** ▶ DESENHO DO COMPOSTO SIMBIÓTICO (10.60) A PARTIR DE RESTRIÇÃO CONFORMACIONAL DO PROTÓTIPO 10.59.

OTIMIZAÇÃO DO TOPOTECAN (10.63) E IRINOTECAN (10.66)

A camptotecina (10.61, Figura 10.32) é um alcaloide quinolínico isolado da planta chinesa *Camptotheca acuminata*, com estrutura elucidada por Wall e Wani[90] em 1966. Este produto natural possui potentes propriedades antitumorais sem, contudo, apresentar as propriedades farmacocinéticas adequadas ao seu emprego terapêutico, em parte devido à sua reduzida solubilidade na biofase. Na tentativa de melhorar este perfil limitante ao seu eventual emprego terapêutico, sobretudo por via oral, inúmeros derivados análogos, como o sal sódico do produto de abertura da função δ-lactona-α-hidroxilada, foram bioensaiados. Os resultados obtidos mostraram-se pouco promissores. Dessa forma, modificações moleculares subsequentes foram introduzidas no protótipo natural (10.61), objetivando aprimorar sua biodisponibilidade, sem comprometer suas propriedades antitumorais.

Os derivados substituídos no sistema quinolínico (p. ex., 10.62 e 10.63, Figura 10.32) da camptotecina (10.61) apresentaram-se mais viáveis ao emprego terapêutico, preservando a atividade antitumoral, com potência similar ao protótipo natural. Por outro lado, observou-se que modificações na subunidade δ-lactônica-α-hidroxilada, com características estruturais dos iridoides, reduziam significativamente, quando não eliminavam, a atividade antitumoral, evidenciando-se como parte farmacofórica importante a ser preservada nos futuros derivados modificados.

O análogo modificado (10.63) apresentando o sistema quinolínico funcionalizado em C-9 e C-10, denominado topotecan (10.63, Hycamtin®, SKB, Figura 10.32), sintetizado por Kingsbury e colaboradores,[91] em 1991, mostrou-se extremamente ativo sobre a DNA topoisomerase-I com ação em câncer de pulmão, ovário e colorretal, ingressando no mercado em 1996.[92]

A importância farmacofórica da função δ-lactona-α-hidroxilada pôde ser racionalizada por meio da formação de espécies transientes, reativas e bioformadas por ativação enzimática, redutiva, favorecida pela reatividade da α-hidroxila terciária, de natureza homoalílica, presente nestes compostos, que participa na formação de espécies eletrofílicas capazes de formar ligações covalentes, irreversíveis, com a topoisomerase-I, sítio de ação farmacológica destes derivados (Figura 10.33).

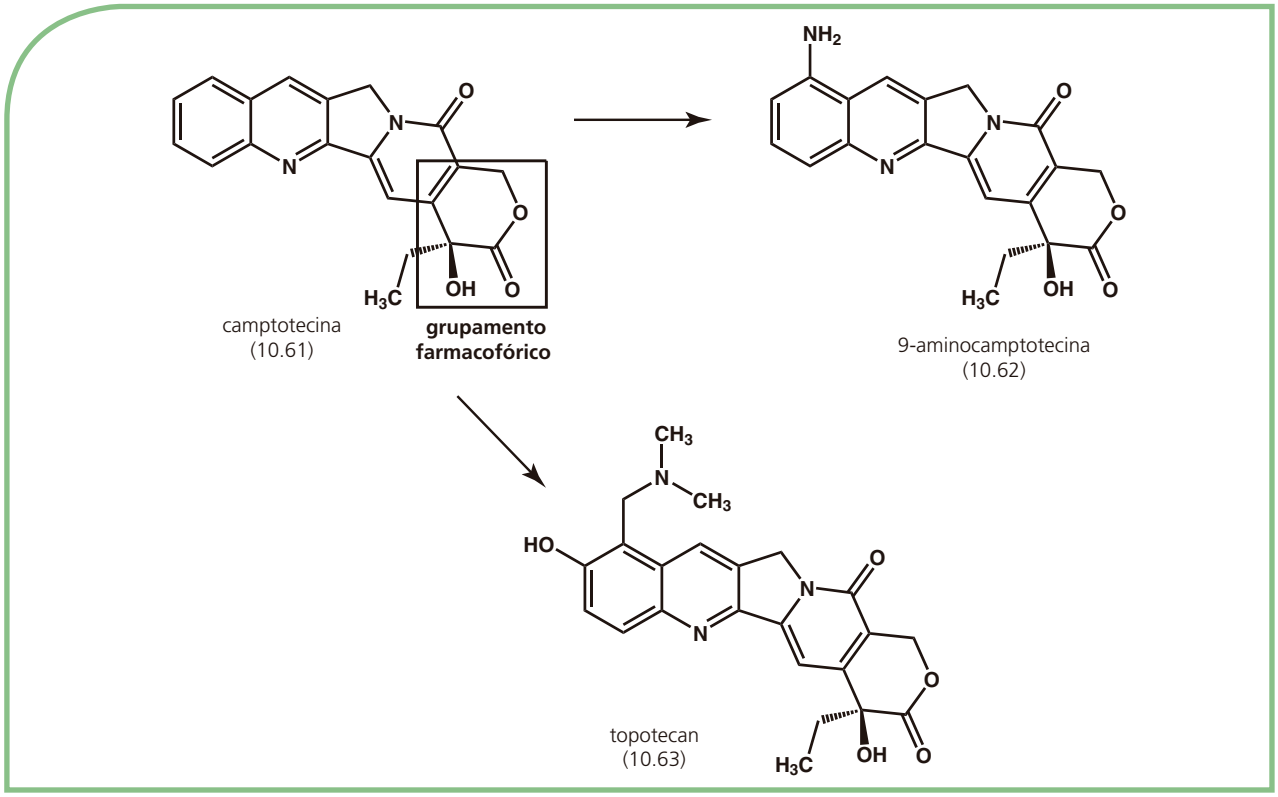


FIGURA **10.32** ▶ GÊNESE DO TOPOTECAN (10.63) A PARTIR DA CAMPOTECINA (10.61).

Os fármacos topotecan (10.63, Figura 10.32) e irinotecan (10.66, Camptosar®, Pharmacia, atual Pfizer, Figura 10.34), desenhados por modificações moleculares na estrutura do protótipo natural camptotecina (10.61), são exemplos representativos da importância do reconhecimento do *grupamento farmacofórico* na racionalização das modificações moleculares necessárias para "domesticar" o perfil farmacoterapêutico de uma substância natural "selvagem".

Outros análogos modificados da camptotecina (10.61) foram descritos, exemplificados pelo rubitecan (10.67), gimatecan (10.68), lurtotecan (10.69), exatecan (10.70) e diflomotecan (10.71), modificados no sistema quinolínico original, e karenitecina (10.72), este último com a presença de um substituinte etil-trimetilsilil em C-4 do sistema heterocíclico (Figura 10.35).

GÊNESE DA ARIPIPRAZOLA (10.74) POR OTIMIZAÇÃO DE PROTÓTIPO

A aripiprazola (10.74,[93] Abilify®, Figura 10.36), descoberta nos laboratórios Bristol-Myers Squibb e lançada em novembro de 2002 como uma nova classe de fármacos antipsicóticos atípicos, é um exemplo de sucesso recente na otimização de um composto-protótipo. Com reduzidos efeitos extrapiramidais, a aripiprazola atua ao nível de receptores dopaminérgicos, como agonista de autorreceptores de dopamina e antagonista de receptores D_2 pós-sinápticos, apresentando indicações para o tratamento da esquizofrenia. Modificações moleculares no protótipo OPC-4392 (10.73, Figura 10.36), visando à determinação da distância ideal entre os dois sistemas cíclicos, através de modulação da subunidade espaçadora aril-alquil-éter, permitiu identificar o melhor perfil de atividade para a cadeia C_4H_8O. Por outro lado, modificação isostérica dos substituintes do fragmento *N*-fenila por

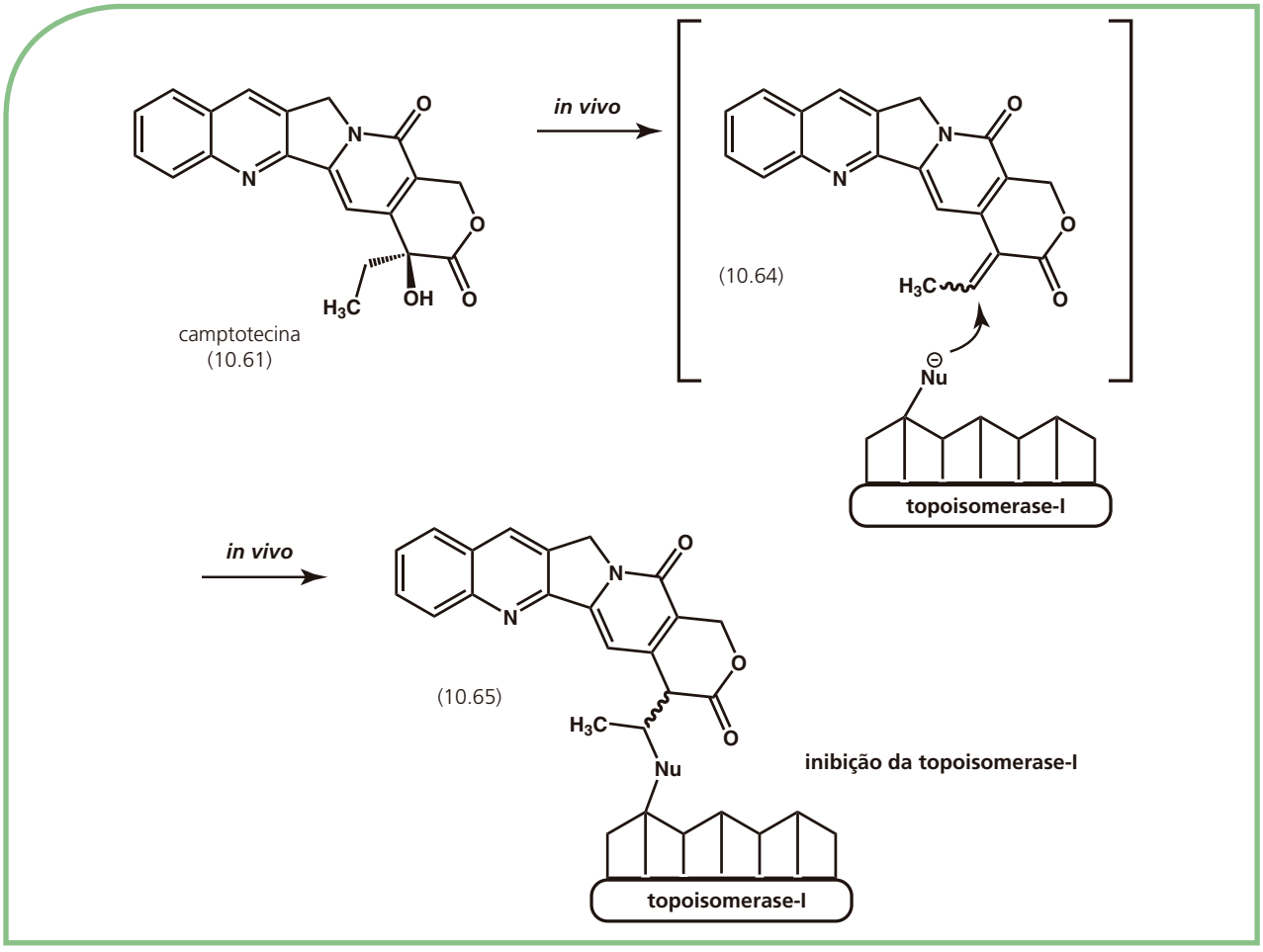


FIGURA **10.33** ▶ MECANISMO PROVÁVEL DE AÇÃO DA CAMPTOTECINA (10.61).

dois átomos de cloro, atribuindo maior hidrofobicidade ao anel terminal, associado à saturação da dupla ligação conjugada à carbonila do anel quinolônico, resultou na gênese da aripiprazola (10.74, Figura 10.36).[94]

A observação dos efeitos resultantes da introdução do grupamento espaçador oxa-alquila na otimização do perfil de afinidade da aripiprazola por receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos[94] levou Pompeu e colaboradores,[95] no LASSBio, UFRJ, a aplicar esta mesma estratégia na tentativa de otimização do protótipo antipsicótico LASSBio-579 (10.29). Neste contexto, a subunidade espaçadora C-1 presente entre os anéis *N*-fenilpirazola e *N*-fenilpiperazina de 10.29 foi homologada para subunidades alquila C-3, C-4 e C-5, oxigenadas ou não, que resultaram na gênese dos compostos LASSBio-1526 (10.75), LASSBio-1527 (10.76), LASSBio-1528 (10.77), LASSBio-1635 (10.78) e LASSBio-1762 (10.79) (Figura 10.37).

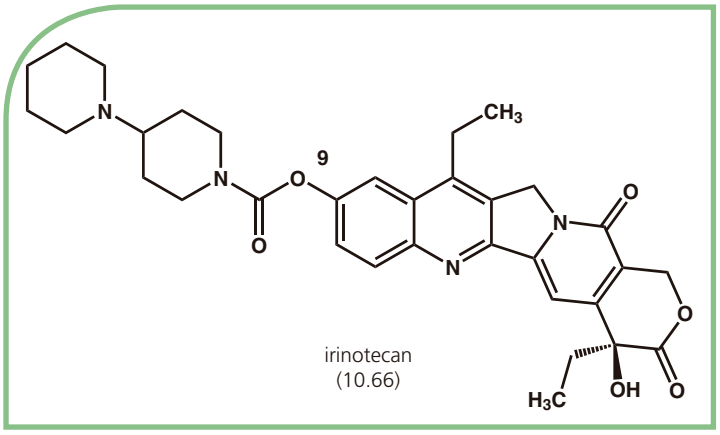


FIGURA **10.34** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO IRINOTECAN (10.66).

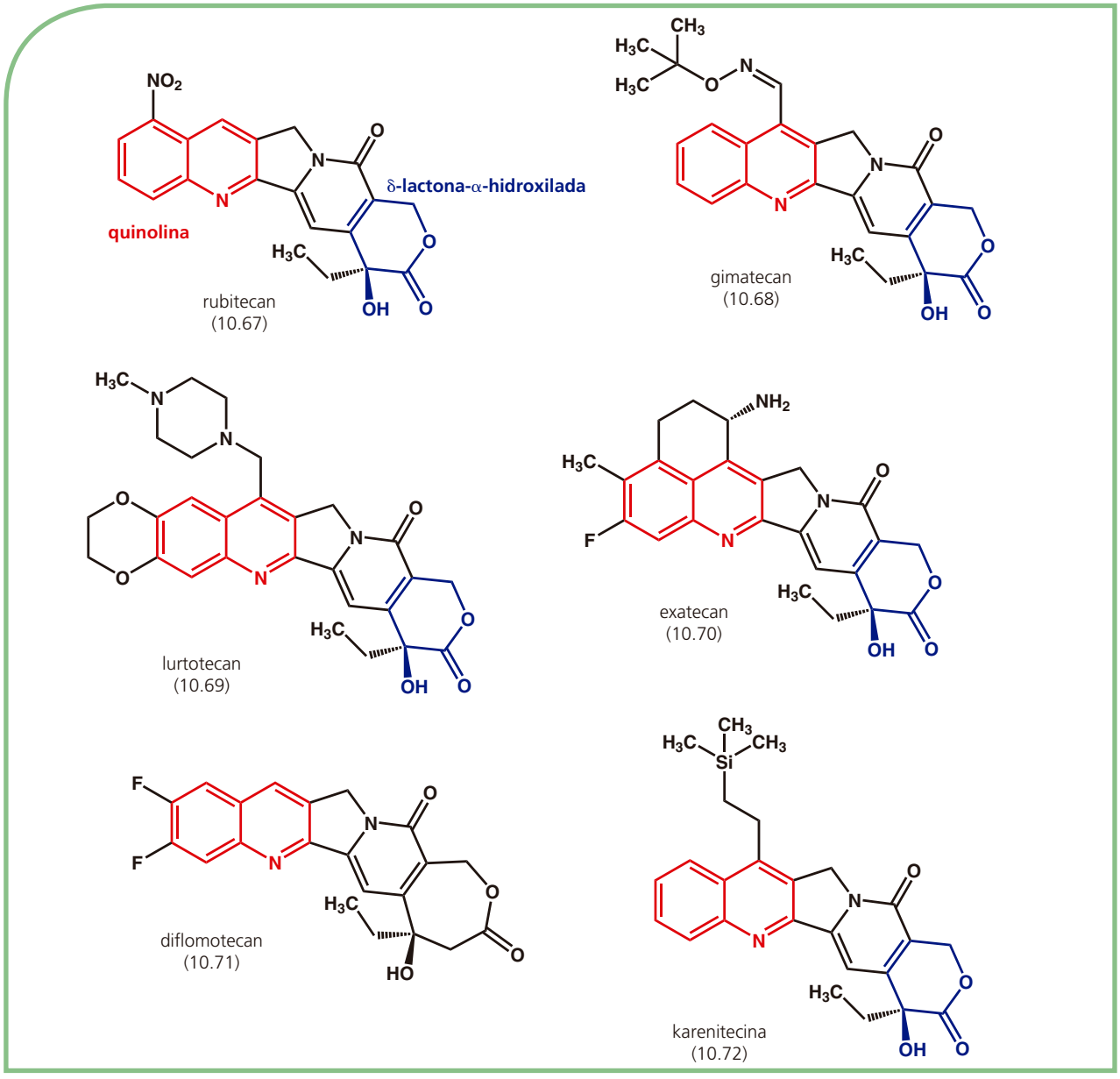


FIGURA **10.35** ▶ ANÁLOGOS DA CAPTOTECINA (10.61) INIBIDORES DA TOPOISOMERASE.

Este estudo demonstrou que o aumento do comprimento do grupo espaçador resultou em um aumento de 3 a 10 vezes da afinidade para os receptores serotoninérgicos do subtipo 5-HT_{2A}, sem implicar em significativas mudanças de afinidade para os receptores dopaminérgicos dos subtipos D2 e D4, e para os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. Os ensaios de deslocamento do GTP indicaram que o composto mais promissor desta nova série homóloga foi LASSBio-1635 (10.78), o qual apresentou eficácia intrínseca como antagonista de receptores 5-HT_{2A}. LASSBio-1635 (10.78) foi testado em modelos comportamentais em camundongos, e se mostrou capaz de inibir de maneira dose-dependente o comportamento de escala induzido por apomorfina e também a hipernocicepção induzida por cetamina nos animais, sendo caracterizado como um novo protótipo antipsicótico resultante da otimização de LASSBio-579 (10.29).

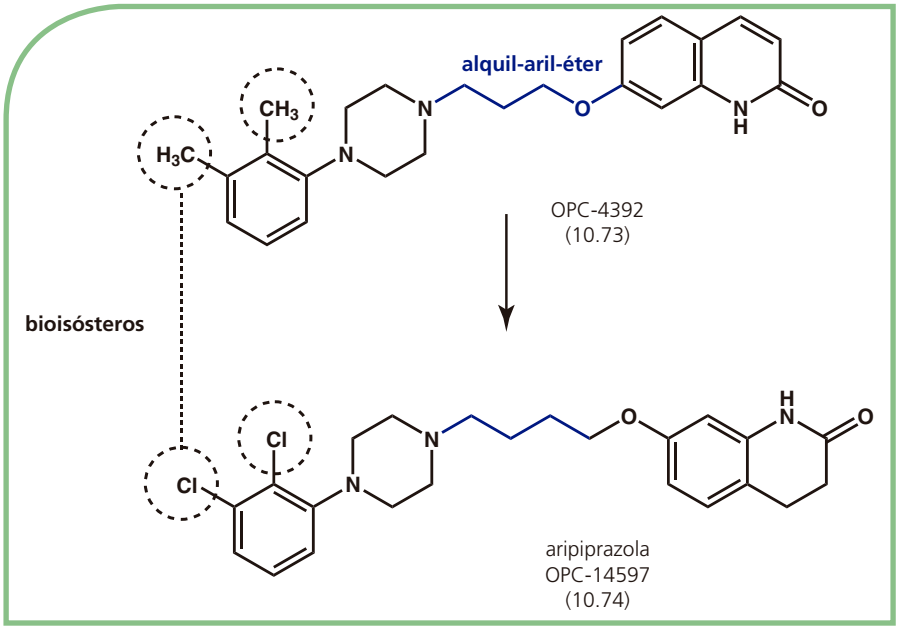


FIGURA **10.36** ▶ GÊNESE DA ARIPIPRAZOLA (10.74) A PARTIR DA OTIMIZAÇÃO MOLECULAR DO PROTÓTIPO OPC-4392 (10.73).

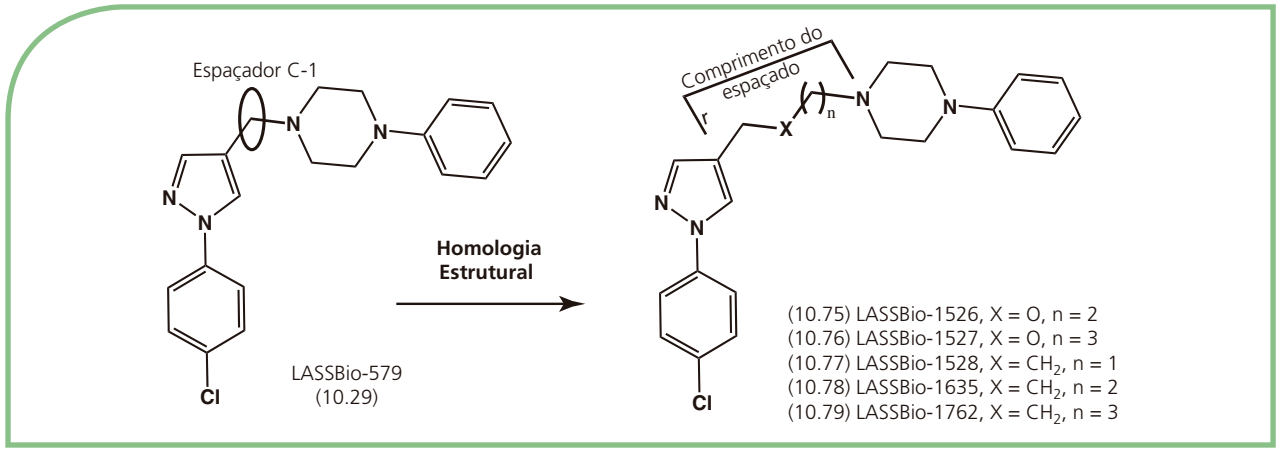
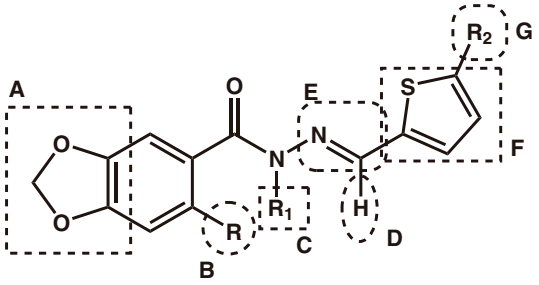


FIGURA **10.37** ▶ NOVOS ANÁLOGOS DE LASSBio-579 (P. EX. LASSBio-1526, 1527, 1528, 1635 E 1762).

A OTIMIZAÇÃO DO PROTÓTIPO CARDIOATIVO LASSBio-294 (10.45): SÉRIE CONGÊNERE

Buscando a otimização estrutural do protótipo cardioativo LASSBio-294 (10.45),[96] a potencialização de suas atividades terapêuticas ao nível do sistema cardiovascular e a ampliação de seu potencial antinociceptivo e antiagregante plaquetário, uma série de modificações estruturais foram introduzidas na estrutura do protótipo *N*-acilidrazônico (10.45), sumarizadas na Figura 10.38.

A Figura 10.39 ilustra alguns dos análogos propostos, os quais apresentam o anel 1,3-benzodioxola oriundo do safrol (10.42), devido à característica farmacofórica deste bióforo natural para os perfis de bioatividade investigados. O análogo reduzido, LASSBio-791 (10.80),[96] foi eleito como integrante da nova série congênere com intuito de verificar a influência da restrição conformacional promovida pela ligação dupla da



A = introdução de grupos com diferente perfil de contribuição estereoeletrônica;

B = substituinte R na posição 6 do anel benzodioxola – efeitos estereoeletrônicos;

C = alquilação do grupamento farmacofórico – modificação da habilidade como doador de ligação-H, alterações conformacionais;

D = introdução de substituintes alquila – efeitos estéricos e/ou conformacionais;

E = redução da dupla ligação imínica – modificações da extensão de conjugação do grupamento farmacofórico, aumento da liberdade conformacional;

F = troca do anel tiofeno por núcleos isostéricos com diferentes contribuições eletrônicas;

G = introdução de grupos com diferente perfil de contribuição estereoeletrônica.

FIGURA **10.38** ▶ PRINCIPAIS MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS INTRODUZIDAS NO PROTÓTIPO LASSBio-294 (10.45).

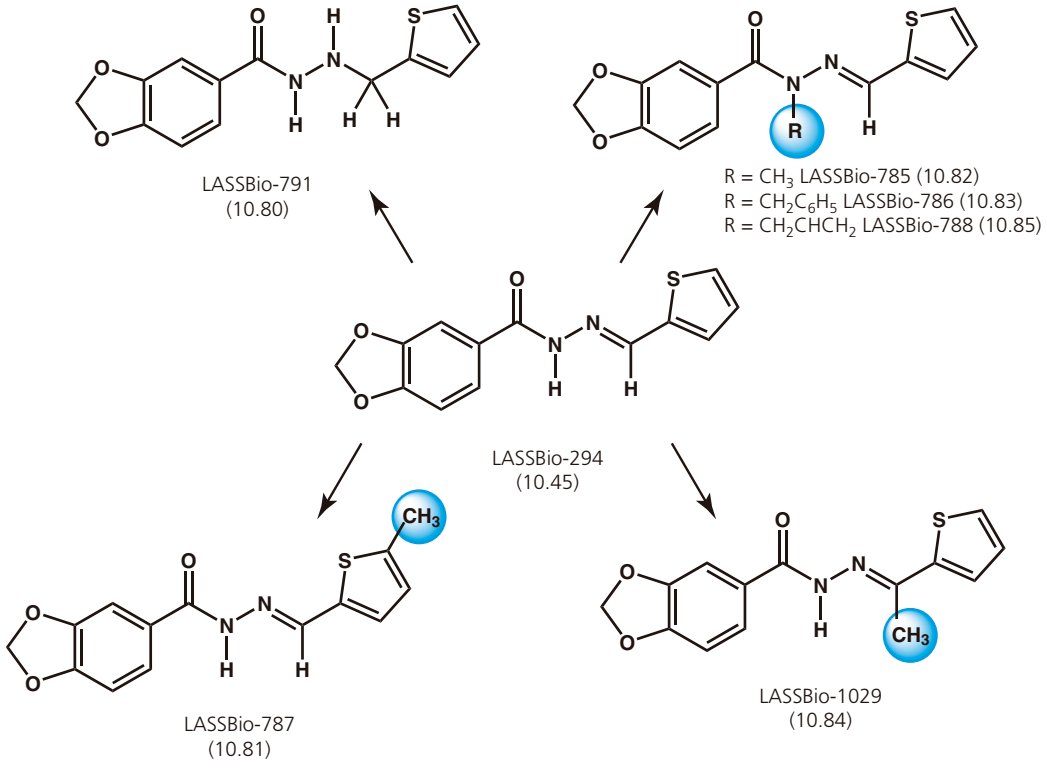


FIGURA **10.39** ▶ ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DO COMPOSTO-PROTÓTIPO LASSBio-294 (10.45).

imina, característica do grupamento *N*-acilidrazônico, presente no composto-protótipo LASSBio-294 (10.45), sobre o perfil terapêutico avaliado. Por outro lado, a série de compostos exemplificados por LASSBio-787 (10.81), (10.83) foi planejada visando explorar a introdução de substituintes com diferentes propriedades eletrônicas, isto é, apresentando distintos valores de σ-Hammett em C-5 do anel tiofênico de LASSBio-294 (10.45), com o intuito de avaliar os efeitos eletrônicos e físico-químicos no perfil de bioatividade comparativa ao protótipo original. A série de compostos LASSBio-785 (10.82), LASSBio-788 (10.85) e LASSBio-786 (10.83), obtida por meio da *N*-alquilação do composto-protótipo LASSBio-294 (10.45), foi planejada de forma a avaliar a influência do átomo de hidrogênio ácido do grupamento amídico presente na função *N*-acilidrazona no reconhecimento molecular desses compostos. Neste contexto, sua troca por diferentes grupos alquila eliminaria um provável sítio de interação, através de ligações-H, do composto-protótipo LASSBio-294 com o biorreceptor, além de poder contribuir para mudanças conformacionais, devido ao maior volume dos grupos introduzidos na função amida. Com base neste preceito, foi proposta a construção da série *N*-alquilada composta pelos derivados *N*-metilado (LASSBio-785, 10.82), *N*-alilado (LASSBio-788, 10.85) e *N*-benzilado (LASSBio-786, 10.83), variando o tamanho e volume das cadeias ligadas ao nitrogênio amídico. Finalmente, o planejamento do derivado LASSBio-1029 (10.84, Figura 10.39) objetivou investigar a influência da introdução de um grupo metila diretamente ligado à subunidade imina do grupamento farmacofórico acilidrazona sobre o perfil de cardioatividade, considerando que suas eventuais contribuições estéricas podem modificar o reconhecimento molecular, direta ou indiretamente, por variações da conformação bioativa.

Após a síntese dos novos análogos, a caracterização de seu perfil diastereoisomérico ao nível da dupla-ligação imínica da função *N*-acilidrazona se fez necessária para a completa compreensão do perfil de bioatividade. No intuito de verificar, com exatidão e de forma inequívoca, a configuração relativa destes compostos *N*-acilidrazônicos, foram realizados estudos de difração de raios X, cuja análise indicou que o composto LASSBio-294 (10.45) apresenta empacotamento característico, resultante de ligações-H intermoleculares (Figura 10.40), envolvendo a parte amídica da função *N*-acilidrazona, que se organiza em simetria alternada na estrutura cristalina, atribuindo a LASSBio-294 a conformação esticada do tipo "grampo de cabelo". Por outro lado, apesar de todos os compostos estudados apresentarem configuração relativa (*E*) na dupla ligação imínica, os derivados *N*-alquilados, por exemplo, LASSBio-785 (10.82) e LASSBio-786 (10.83),

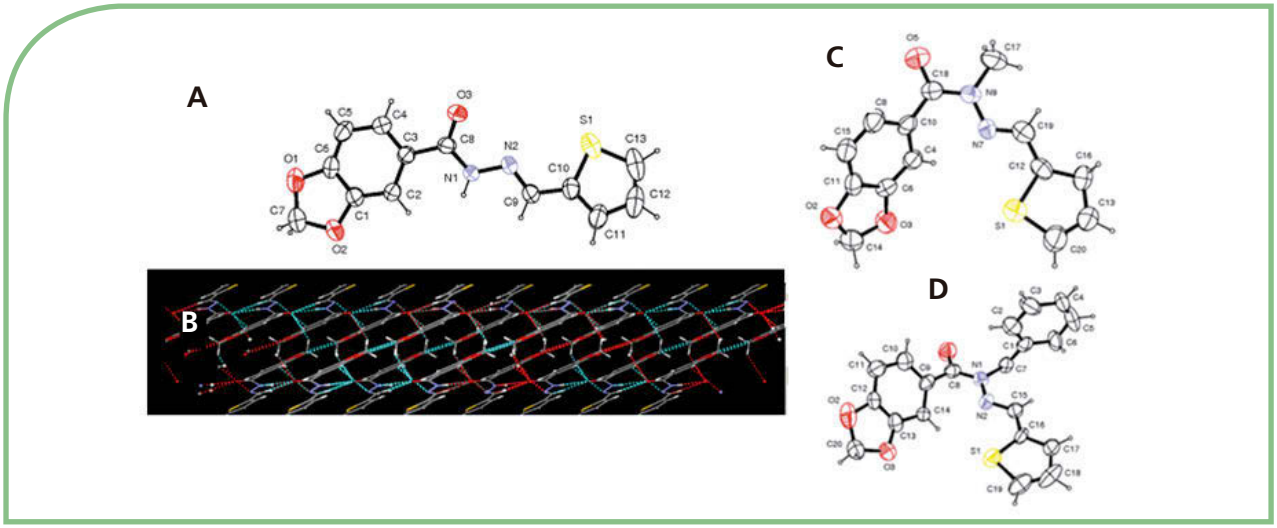


FIGURA **10.40** ▶ REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA CRISTALINA DO COMPOSTO LASSBio-294 (10.45) NAS FORMAS LIVRE (A) E EMPACOTADA (B). REPRESENTAÇÃO COMPARATIVA DAS ESTRUTURAS CRISTALINAS DOS COMPOSTOS LASSBio-785 (10.82) E LASSBio-786 (10.83) NA FORMA LIVRE.

apresentaram conformações em U, distintas do protótipo (10.45, Figura 10.40), devido à alteração na rede cristalina resultante da ausência das ligações-H evidenciadas para LASSBio-294 (10.45). Estas variações conformacionais são responsáveis pela modificação do perfil de bioatividade encontrado entre estes compostos homólogos, especialmente entre LASSBio-294 e LASSBio-785.

Após a avaliação farmacológica dos derivados *N*-acilidrazônicos, planejados a partir de modificações no protótipo LASSBio-294 (10.45), nos mesmos protocolos previamente utilizados na caracterização das propriedades cardiovasculares do protótipo (10.45), foi possível determinar que, apesar da similaridade estrutural entre os compostos NAH bioensaiados, nenhum dos novos análogos foi capaz de apresentar o efeito inotrópico positivo de LASSBio-294 (10.45). Entretanto, o análogo *N*-metilado, LASSBio-785 (10.82), apresentou-se como novo protótipo com atividade vasodilatadora potente e seletiva.

O Quadro 10.1, mostra os valores de potência de LASSBio-294 (10.45) e demais análogos *N*-acilidrazônicos determinados no ensaio da contratura vascular induzida por fenilefrina. Observa-se, pelos dados contidos no Quadro 8.1, a destacada potência de LASSBio-785 (10.82) como vasodilatador, que, de modo distinto de LASSBio-294 (10.45), é independente da presença ou da ausência de endotélio vascular, indicando que diversos mecanismos e mediadores podem interferir com sua resposta contrátil. Tais resultados indicam que o protótipo otimizado LASSBio-785 (10.82), com potência vasodilatadora sete vezes superior ao protótipo LASSBio-294 (10.45), apresenta distinto mecanismo de ação anti-hipertensiva. O conjunto de resultados farmacológicos obtidos indica que ambos os compostos – LASSBio-294 e LASSBio-785 – podem estar atuando em alvos semelhantes, de distintas distribuições celulares, como espera-se de diferentes isoformas de determinada enzima.

Cabe destacar que o derivado LASSBio-791 (10.80), que possui a ligação dupla imínica reduzida, mostrou marcante redução de potência vasodilatadora em comparação com o protótipo LASSBio-294 (10.45), indicando o caráter farmacofórico da função *N*-acilidrazona.

Para verificar a seletividade desta ação vasodilatadora, os análogos funcionalizados de LASSBio-294 foram testados em diferentes tecidos musculares lisos, por exemplo, traqueia e corpo cavernoso, nos quais mecanismos semelhantes de contração podem estar envolvidos.

Apesar do novo protótipo LASSBio-785 (10.82) mostrar elevada seletividade para o músculo liso vascular, os demais derivados acilidrazônicos desta série não foram capazes de discriminar os tecidos-alvo avaliados. Adicionalmente, foi possível caracterizar que em músculo liso de corpo cavernoso o derivado acilidrazônico mais potente foi o derivado *N*-alilado LASSBio-788 (10.85) com IC_{50} = 129,0 μM, cerca de 10 vezes superior à do fármaco inibidor de PDE5 sildenafila (IC_{50} = 11,2 μM), mas comparativamente melhor que a do protótipo LASSBio-294 (10.45), que é inativo como vasodilatador neste protocolo farmacológico, indicando ser este novo derivado um autêntico protótipo candidato a fármaco para a terapia da disfunção erétil.

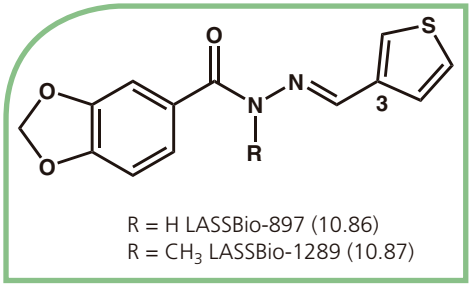
QUADRO 10.1 ▶ CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA (IC_{50}) DOS ANÁLOGOS DE LASSBio-294 NA CONTRATURA INDUZIDA PELA FENILEFRINA (10 μM) EM ANÉIS DE AORTA COM E SEM A PRESERVAÇÃO DO ENDOTÉLIO

	INIBIÇÃO DA CONTRATURA INDUZIDA PELA FENILEFRINA COM ENDOTÉLIO	INIBIÇÃO DA CONTRATURA INDUZIDA PELA FENILEFRINA SEM ENDOTÉLIO
DERIVADO NAH	**IC_{50} (μM)**	
LASSBio-294 (10.45)	74,0	i
LASSBio-785 (10.82)	10,2	18.5
LASSBio-786 (10.83)	134,1	86.2
LASSBio-791 (10.80)	172,8	196.1
LASSBio-787 (10.81)	293,0	ND

i = inativo; ND = não determinado.

Os resultados confirmaram a proposta antecipada pelo desenho estrutural desta série de derivados e originaram dois novos protótipos *N*-acilidrazônicos, denominados LASSBio-785 (10.82) e LASSBio-788 (10.85). Estes novos protótipos apresentaram perfis farmacoterapêuticos distintos e particulares daquele originalmente evidenciado para LASSBio-294 (10.45), apesar da similaridade molecular, indicando a possibilidade de modulação da resposta biológica ao nível do endereçamento, isto é, o biorreceptor-alvo, e da mensagem, ou seja, o perfil de atividade decorrente desta interação específica com o biorreceptor-alvo, por meio da correta escolha dos grupamentos funcionais introduzidos no composto-protótipo.[97]

Uma modificação estrutural suplementar foi realizada, buscando compreender a relação entre a estrutura química e a atividade farmacológica nesta série de derivados *N*-acilidrazônicos, bem como entender a transposição da substituição do anel tiofênico de C-2, em LASSBio-294, para C-3, originando o composto LASSBio-897 (10.86).[98] A introdução do grupamento *N*-metila originou o composto LASSBio-1289 (10.87, Figura 10.41), que também tem distintas propriedades farmacológicas.[99]



R = H LASSBio-897 (10.86)
R = CH_3 LASSBio-1289 (10.87)

FIGURA 10.41 ▶ ESTRUTURA DE LASSBio-897 E LASSBio-1289.

O perfil farmacológico observado para este regioisômero de LASSBio-294 evidenciou-se distinto do protótipo inicial, reforçando a ideia de que, nesta série de derivados, sutis alterações estruturais são capazes de alterar significativamente o perfil de propriedades biológicas.

A estratégia da simplificação molecular para o planejamento, desenho e modificação molecular, estudada neste capítulo, pode ser empregada de forma isolada ou conjugada, com o objetivo de otimizar as propriedades PD ou PK de um candidato a fármaco ou, ainda, permitir a evolução de um *hit* identificado por estratégias de HTS a um composto-protótipo, mais promissor.

REFERÊNCIAS

1. Lee J, Kang JH, Lee SY, Han KC, Torres CM, Bhattacharyya DK, et al. Protein kinase C ligands based on tetrahydrofuran templates containing a new set of phorbol ester pharmacophores. J Med Chem. 1999;42(20):4129-39.

2. Nacro K, Bienfait B, Lee J, Han KC, Kang JH, Benzaria S, et al. Conformationally constrained analogues of diacylglycerol (DAG). 16. How much structural complexity is necessary for recognition and high binding affinity to protein kinase C? J Med Chem. 2000;43(5):921-44.

3. Lee J, Han KC, Kang JH, Pearce LL, Lewin NE, Yan S, et al. Conformationally constrained analogues of diacylglycerol. 18. The incorporation of a hydroxamate moiety into diacylglycerol-lactones reduces lipophilicity and helps discriminate between sn-1 and sn-2 binding modes to protein kinase C (PK-C). Implications for isozyme specificity. J Med Chem. 2001;44(25):4309-12.

4. Tseng SS, Van Duuren BL, Solomon JJ. Synthesis of 4a.alpha.-phorbol 9-myristate 9a-acetate and related esters. J Org Chem. 1977;42(23):3645-9.

5. Hecker E, Bartsch H, Bresch H, Gschwendt M, Härle B, Kreibich G, et al. Structure and stereochemistry of the tetracyclic diterpene phorbol from croton tiglium L. Tetrahedron Lett. 1967;8(33):3165-70.

6. Horowitz RM, Ullyot GE. Colchicine. Some reactions of ring C^1. J Am Chem Soc. 1952;74(3):587-92.

7. Adamson RH, Dixon RL, Crews BL, Shohet SB, Rall DP. Some pharmacological properties of vincristine. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1965;157(2):299-311.

8. Sieber SM, Mead JA, Adamson RH. Pharmacology of antitumor agents from higher plants. Cancer Treat Rep. 1976;60(8):1127-39.

9. Mukherjee AK, Basu S, Sarkar N, Ghosh AC. Advances in cancer therapy with plant based natural products. Curr Med Chem. 2001;8(12):1467-86.

10. Chapman DE, Moore DJ, Melder DC, Breau A, Powis G. Isolation, identification and biological activity of a phyllanthoside metabolite produced in vitro by mouse plasma. Cancer Chemother Pharmacol. 1989;25(3):184-8.

11. von Angerer E. Tubulin as a target for anticancer drugs. Curr Opin Drug Discov Devel. 2000;3(5):575-84.

12. Hadfield JA, Ducki S, Hirst N, McGown AT. Tubulin and microtubules as targets for anticancer drugs. Prog Cell Cycle Res. 2003;5:309-25.

13. Margulis TN. Structure of mitotic spindle inhibitor colcemid. N-desacetyl-N- methylcolcichine. J Am Chem Soc. 1974;96(3):899-902.

14. Margulis TN. Conformation of colchicine derivatives. Federal Proceed. 1976;35:1767.

15. Hodgson ST. Discovery of 1069C: a novel synthetic antitumour agent with low cross-resistance potential. In: King FD, editor. Medicinal chemistry: principles and practice. Cambridge: Royal Society of Chemistry; c1994. p. 241-54.

16. Averkin EA, Beard CC, Dvorak CA, Edwards JA, Fried JH, Kilian JG, et al. Methyl 5(6)-phenylsulfinyl-2-benzimidazolecarbamate, a new, potent anthelmintic. J Med Chem. 1975;18(11):1164-6.

17. Böshagen H, Rosentreter U, Lieb F, Oediger H, Seuter F, Perzborn E, et al. Cycloalkano(1,2-b)indole-sulphonamides, pharmaceutical compositions and use. United States Patent US4965258. 1990 Oct 23.

18. Sawyer N, Cauchon E, Chateauneuf A, Cruz RP, Nicholson DW, Metters KM, et al. Molecular pharmacology of the human prostaglandin D2 receptor, CRTH2. Br J Pharmacol. 2002;137(8):1163-72.

19. Mertens I, Vandingenen A, Meeusen T, De Loof A, Schoofs L. Postgenomic characterization of G-protein-coupled receptors. Pharmacogenomics. 2004;5(6):657-72.

20. Ulven T, Kostenis E. Minor structural modifications convert the dual TP/CRTH2 antagonist ramatroban into a highly selective and potent CRTH2 antagonist. J Med Chem. 2005;48(4):897-900.

21. Robarge MJ, Bom DC, Tumey LN, Varga N, Gleason E, Silver D, et al. Isosteric ramatroban analogs: selective and potent CRTH-2 antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(6):1749-53.

22. Mathiesen JM, Ulven T, Martini L, Gerlach LO, Heinemann A, Kostenis E. Identification of indole derivatives exclusively interfering with a G protein-independent signaling pathway of the prostaglandin D2 receptor CRTH2. Mol Pharmacol. 2005;68(2):393-402.

23. Barreiro EJ, Kümmerle AE, Fraga CA. The methylation effect in medicinal chemistry. Chem Rev. 2011;111(9):5215-46.

24. Maia RC, Tesch R, Fraga CA. Phenylpiperazine derivatives: a patent review (2006 – present). Expert Opin Ther Pat. 2012;22(10):1169-78.

25. Fregnan GB, Porta RA. A comparison between some biochemical and behavioural effects produced by neuroleptics. Arzneimittelforschung. 1981;31(1):70-4.

26. Stille G, Lauener H, Eichenberger E. The pharmacology of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo(b,e)(1,4)diazepine (clozapine). Farmaco Prat. 1971;26(10):603-25.

27. Wu YH, Rayburn JW, Allen LE, Ferguson HC, Kissel JW. Psychosedative agents. 2. 8-(4-Substituted 1-piperazinylalkyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-diones. J Med Chem. 1972;15(5):477-9.

28. Silvestrini B, Quadri E. Investigations on the specificity of the so-called analgesic activity of non-narcotic drugs. Eur J Pharmacol. 1970;12(2):231-5.

29. Menegatti R, Cunha AC, Ferreira VF, Perreira EF, El-Nabawi A, Eldefrawi AT, et al. Design, synthesis and pharmacological profile of novel dopamine D2 receptor ligands. Bioorg Med Chem. 2003;11(22):4807-13.

30. Neves G, Menegatti R, Antonio CB, Grazziottin LR, Vieira RO, Rates SM, et al. Searching for multi-target antipsychotics: discovery of orally active heterocyclic n--phenylpiperazine ligands of D2-like and 5-HT1A receptors. Bioorg Med Chem. 2010;18(5):1925-35.

31. Neves G, Fenner R, Heckler AP, Viana AF, Tasso L, Menegatti R, et al. Dopaminergic profile of new heterocyclic N-phenylpiperazine derivatives. Braz J Med Biol Res. 2003;36(5):625-9.

32. Neves G, Antonio CB, Betti AH, Pranke MA, Fraga CA, Barreiro EJ, et al. New insights into pharmacological profile of LASSBio-579, a multi-target N-phenylpiperazine derivative active on animal models of schizophrenia. Behav Brain Res. 2013;237:86-95.

33. Neves G, Kliemann M, Betti AH, Conrado DJ, Tasso L, Fraga CA, et al. Serotonergic neurotransmission mediates hypothermia induced by the N-phenylpiperazine antipsychotic prototypes LASSBio-579 and LASSBio-581. Pharmacol Biochem Behav. 2008;89(1):23-30.

34. Fraga CAM, Menegatti R, Barreiro EJ, Neves G, Betti AH, Kliemann M, et al. Descoberta de novos protótipos N-fenilpiperazínicos heteroarilazólicos candidatos a fármacos antipsicóticos atípicos. Revista Virtual de Química. 2010;2(1):28-37.

35. Rampin O, Jérôme N, Suaudeau C. Proerectile effects of apomorphine in mice. Life Sci. 2003;72(21):2329-36.

36. Neves G, Rates SMK, Fraga CAM, Barreiro EJ. Agentes dopaminérgicos e o tratamento da disfunção erétil. Quím Nova. 2004;27(6):949-57.

37. Fraga CAM, Barreiro EJ. Cardiotônicos: histórico e perspectivas de uma antiga e importante classe de agentes terapêuticos. Quím Nova. 1996;19(2):182-9.

38. Tamargo J, Lópes-Séndon J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:536-55.

39. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science. 1977;196(4288):441-4.

40. Wexler RR, Greenlee WJ, Irvin JD, Goldberg MR, Prendergast K, Smith RD, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the next generation in antihypertensive therapy. J Med Chem. 1996;39(3):625-56.

41. Triggle DJ. Calcium channel antagonists: past and future. Pharm News. 2002;9:463-71.

42. Campbell SF, Molecular recognition and drug design. Quím Nova. 1991;14(3):196-203.

43. Kajimoto K, Hagiwara N, Kasanuki H, Hosoda S. Contribution of phosphodiesterase isozymes to the regulation of the L-type calcium current in human cardiac myocytes. Br J Pharmacol. 1997;121(8):1549-56.

44. Manganiello VC, Taira M, Degerman E, Belfrage P. Type III cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDE3 gene family). Cell Signal. 1995;7(5):445-55.

45. Nomoto Y, Takai H, Ohno T, Nagashima K, Yao K, Yamada K, et al. Studies of cardiotonic agents. 8. Synthesis and biological activities of optically active 6-(4-(benzylamino)-7-quinazolinyl)-4,5-dihydro-5-methyl- 3(2H)-pyridazinone (KF15232). J Med Chem. 1996;39(1):297-303.

46. Pagel PS, Haikala H, Pentikäinen PJ, Toivonen ML, Nieminen MS, Lehtonen L, et al. Pharmacology of levosimendan: a new myofilament calcium sensitizer. Cardiovasc Drug Rev. 1996;14(3):286-316.

47. Heinisch G, Kopelent-Frank H. Pharmacologically active pyridazine derivatives. Part 2. Prog Med Chem. 1992;29:141-83.

48. Alousi AA, Fabian RJ, Baker JF, Stroshane RM. Milrinone. Cardiovasc Drug Rev. 1985;3(1):245-83.

49. Lima PC, Lima LM, da Silva KC, Léda PH, de Miranda AL, Fraga CA, et al. Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. Eur J Med Chem. 2000;35(2):187-203.

50. Fraga CA, Barreiro EJ. Medicinal chemistry of N-acylhydrazones: new lead-compounds of analgesic, antiinflammatory and antithrombotic drugs. Curr Med Chem. 2006;13(2):167-98.

51. Jonas R, Klockow M, Lues KI, Wurziger H. Stereoselectivity of the positive inotropic effects of newer diazinone-cardiotonics. Bioorg Med Chem Lett. 1994;4(21):2585-8.

52. Verde I, Vandecasteele G, Lezoualc'h F, Fischmeister R. Characterization of the cyclic nucleotide phosphodiesterase subtypes involved in the regulation of the L-type Ca2+ current in rat ventricular myocytes. Br J Pharmacol. 1999;127(1):65-74.

53. Barreiro EJ, Fraga CAM. A utilização do safrol, principal componente químico do óleo de sassafrás, na síntese de substancias bioativas na cascata do ácido araquidônico: anti-inflamatórios, analgésicos e anti-trombóticos. Quím Nova. 1999;22(5):744-59.

54. Palnitkar SS, Bin B, Jimenez LS, Morimoto H, Williams PG, Paul-Pletzer K, et al. [3H] Azidodantrolene: synthesis and use in identification of a putative skeletal muscle dantrolene binding site in sarcoplasmic reticulum. J Med Chem. 1999;42(11):1872-80.

55. Palnitkar SS, Mickelson JR, Louis CF, Parness J. Pharmacological distinction between dantrolene and ryanodine binding sites: evidence from normal and malignant hyperthermia-susceptible porcine skeletal muscle. Biochem J. 1997;326(Pt 3):847-52.

56. Fruen BR, Mickelson JR, Louis CF. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca2+ release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. J Biol Chem. 1997;272(43):26965-71.

57. Nelson TE, Lin M, Zapata-Sudo G, Sudo RT. Dantrolene sodium can increase or attenuate activity of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel. Clinical implications. Anesthesiology. 1996;84(6):1368-79.

58. Parness J, Palnitkar SS. Identification of dantrolene binding sites in porcine skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. J Biol Chem. 1995;270(31):18465-72.

59. Ward A, Chaffman MO, Sorkin EM. Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. Drugs. 1986;32(2):130-68.

60. Zhao F, Li P, Chen SR, Louis CF, Fruen BR. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca2+ release channels. Molecular mechanism and isoform selectivity. J Biol Chem. 2001;276(17):13810-6.

61. Hoffman EP, Dressman D. Molecular pathophysiology and targeted therapeutics for muscular dystrophy. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(9):465-70.

62. Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca2+ release channel, and cell Ca2+ regulation defects. Physiol Rev. 1996;76(2):537-92.

63. MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. Science. 1992;256(5058):789-94.

64. Sudo RT, Albuquerque EX, Barreiro EJ, Aracava Y, Cintra WM, Melo PA, et al. Thienylhydrazon with digitalis-like properties (positive inotropic effects). United States Patent US7091238. 1999 Jun 21.

65. Zucchi R, Ronca F, Ronca-Testoni S. Modulation of sarcoplasmic reticulum function: a new strategy in cardioprotection? Pharmacol Ther. 2001;89(1):47-65.

66. Berchtold MW, Brinkmeier H, Müntener M. Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. Physiol Rev. 2000;80(3):1215-65.

67. Ruegg UT, Gillis JM. Calcium homeostasis in dystrophic muscle. Trends Pharmacol Sci. 1999;20(9):351-2.

68. Zapata-Sudo G, Sudo RT, Aguiar MIS, Lima PC, Fraga CAM, Barreiro EJ. Novo protótipo cardioativo com atividade inotrópica positiva LASSBio-294. Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental 13; 1998; Caxambú.

69. Lima LM, Barreiro EJ. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. Curr Med Chem. 2005;12(1):23-49.

70. Sudo RT, Zapata-Sudo G, Barreiro EJ. The new compound, LASSBio 294, increases the contractility of intact and saponin-skinned cardiac muscle from Wistar rats. Br J Pharmacol. 2001;134(3):603-13.

71. Gonzalez-Serratos H, Chang R, Pereira EFR, Castro NG, Aracava Y, Melo PA, et al. A novel thienylhydrazone, (2-thienylidene)3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine, increases inotropism and decreases fatigue of skeletal muscle. J Pharmacol Exp Ther. 2001;299(2):558-66.

72. Silva CL, Nöel F, Barreiro EJ, Fraga CAM, Lima PC. LASSBio-294, a newly synthesized inotropic drug, has vasodilator properties. Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental 14; 1999; Caxambú.

73. Silva CL, Nöel F, Fraga CAM, Barreiro EJ. Vascular pharmacological characterization of a newly synthesized drug LASSBio-294. Latinamerican Congress of Pharmacology 16; 2000; Águas de Lindóia.

74. Silva CL, Noël F, Barreiro EJ. Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties of LASSBio 294 in rat aorta. Br J Pharmacol. 2002;135(1):293-8.

75. Hove-Madsen L, Prat-Vidal C, Llach A, Ciruela F, Casadó V, Lluis C, et al. Adenosine A2A receptors are expressed in human atrial myocytes and modulate spontaneous sarcoplasmic reticulum calcium release. Cardiovasc Res. 2006;72(2):292-302.

76. Tesch R. Estudos de modelagem molecular visando a identificação de novos ligantes dos receptores de adenosina [dissertação]. Rio de Janeiro: UFRJ; 2013.

77. Costa DG, da Silva JS, Kümmerle AE, Sudo RT, Landgraf SS, Caruso-Neves C, et al. LASSBio-294, a compound with inotropic and lusitropic activity, decreases cardiac remodeling and improves $Ca^{2}(+)$ influx into sarcoplasmic reticulum after myocardial infarction. Am J Hypertens. 2010;23(11):1220-7.

78. Silva JS, Pereira SL, Maia RC, Landgraf SS2, Caruso-Neves C2, Kümmerle AE, et al. N-acylhydrazone improves exercise intolerance in rats submitted to myocardial infarction by the recovery of calcium homeostasis in skeletal muscle. Life Sci. 2014;94(1):30-6.

79. Fraga AGM, Silva LL, Fraga CAM, Barreiro EJ. CYP1A2-mediated biotransformation of cardioactive 2-thienylidene-3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine (LASSBio-294) by rat liver microsomes and human recombinant CYP enzymes. Eur J Med Chem. 2011;46(1):349-55.

80. Carneiro EO, Andrade CH, Braga RC, Tôrres AC, Alves RO, Lião LM, et al. Structure-based prediction and biosynthesis of the major mammalian metabolite of the cardioactive prototype LASSBio-294. Bioorg Med Chem Lett. 2010;20(12):3734-6.

81. Braga RC, Tôrres AC, Persiano CB, Alves RO, Fraga CA, Barreiro EJ, et al. Determination of the cardioactive prototype LASSBio-294 and its metabolites in dog plasma by LC–MS/MS: application for a pharmacokinetic study. J Pharm Biomed Anal. 2011;55(5):1024-30.

82. Lin CH, Haadsma-Svensson SR, Phillips G, McCall RB, Piercey MF, Smith MW, et al. Synthesis and biological activity of cis-(3aR)-(-)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-3-propyl-1H-benz[e]indole-9-carboxamide: a potent and selective 5-HT1A receptor agonist with good oral availability. J Med Chem. 1993;36(15):2208-18.

83. Reis AL, Ormelli CB, Miranda AL, Fraga CA, Barreiro EJ. Studies on antiplatelet agents from natural safrole: II. Synthesis and pharmacological properties of novel functionalized oxime O-benzylether derivatives. Pharm Acta Helv. 1999;74(1):19-28.

84. Kato K, Ohkawa S, Terao S, Terashita Z, Nishikawa K. Thromboxane synthetase inhibitors (TXSI). Design, synthesis, and evaluation of a novel series of omega-pyridylalkenoic acids. J Med Chem. 1985;28(3):287-94.

85. Soyka R, Guth BD, Weisenberger HM, Luger P, Müller TH. Guanidine derivatives as combined thromboxane A2 receptor antagonists and synthase inhibitors. J Med Chem. 1999;42(7):1235-49.

86. Toda N, Tago K, Marumoto S, Takami K, Ori M, Yamada N, et al. A conformational restriction approach to the development of dual inhibitors of acetylcholinesterase and serotonin transporter as potential agents for Alzheimer's disease. Bioorg Med Chem. 2003;11(20):4389-415.

87. Viegas C Jr, Bolzani Vda S, Barreiro EJ, Fraga CA. New anti-Alzheimer drugs from biodiversity: the role of the natural acetylcholinesterase inhibitors. Mini Rev Med Chem. 2005;5(10):915-26.

88. Viegas Jr C, Bolzani VS, Furlan M, Fraga CAM, Barreiro EJ. Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do mal de Alzheimer. Quím Nova. 2004;27(4):655-80.

89. Tschäpe JA, Hartmann T. Therapeutic perspectives in Alzheimer's disease. Recent Pat CNS Drug Discov. 2006;1(1):119-27.

90. Wall ME, Wani MC. Camptothecin and analogues: synthesis, biological in vitro and in vivo activities, and clinical possibilities. In: Kinghorn AD, Balandrin MF, editors. Human medicinal agents from plants. Washington: American Chemical Society; 1993. p. 149-69.

91. Kingsbury WD, Boehm JC, Jakas DR, Holden KG, Hecht SM, Gallagher G, et al. Synthesis of water-soluble (aminoalkyl)camptothecin analogs: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. J Med Chem. 1991;34(1):98-107.

92. Eckardt JR. Feasibility of oral topotecan in previously untreated patients with small-cell lung cancer ineligible for standard therapy. Oncology. 2001;61 Suppl 1:42-6.

93. Grady MA, Gasperoni TL, Kirkpatrick P. Aripiprazole. Nat Rev Drug Discov. 2003;2:427-8.

94. Oshiro Y, Sato S, Kurahashi N, Tanaka T, Kikuchi T, Tottori K, et al. Novel antipsychotic agents with dopamine autoreceptor agonist properties: synthesis and pharmacology of 7-[4-(4-phenyl-1-piperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone derivatives. J Med Chem. 1998;41(5):658-67.

95. Pompeu TE, Alves FR, Figueiredo CD, Antonio CB, Herzfeldt V, Moura BC, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of new N-phenylpiperazine derivatives designed as homologues of the antipsychotic lead compound LASSBio-579. Eur J Med Chem. 2013;66:122-34.

96. Silva AG, Zapata-Sudo G, Kummerle AE, Fraga CA, Barreiro EJ, Sudo RT. Synthesis and vasodilatory activity of new N-acylhydrazone derivatives, designed as LASSBio-294 analogues. Bioorg Med Chem. 2005;13(10):3431-7.

97. Portoghese PS, Sultana M, Nagase H, Takemori AE. Application of the message-address concept in the design of highly potent and selective non-peptide.delta. opioid receptor antagonists. J Med Chem. 1988;31(2):281-2.

98. Zapata-Sudo G, Pereira SL, Beiral HJ, Kummerle AE, Raimundo JM, Antunes F, et al. Pharmacological characterization of (3-thienylidene)-3,4-methylenedioxybenzoylhydrazide: a novel muscarinic agonist with antihypertensive profile. Am J Hypertens. 2010;23(2):135-41.

99. Pereira SL, Kümmerle AE, Fraga CAM, Barreiro EJ, Rocha NN, Ferraz EB, et al. A novel Ca^{2+} channel antagonist reverses cardiac hypertrophy and pulmonary arteriolar remodeling in experimental pulmonary hypertension. Eur J Pharmacol. 2013;702(1-3):316-22.

LEITURA SUPLEMENTAR

Barreiro EJ. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. Quím Nova. 2002;25(6b):1172-80.

Brandt GEL, Blagg BSJ. Monoenomycin: a simplified trienomycin A analogue that manifests anticancer activity. ACS Med Chem Lett. 2011;2:735-40.

Clark DE. Outsourcing lead optimization: constant change is here to stay. Drug Discov Today. 2007;12(1-2):62-70.

Clark DE, Newton CG. Outsourcing lead optimization: the quiet revolution. Drug Discov Today. 2004;9(11):492-500.

Craig JC, Hurt SD. Simplified analogs of lysergic acid. V. Derivatives of N,N-diethyl-1--methyl-9H-indeno-1,2,3,9a-tetrahydro(2,1-b)pyridine-3-carboxamide. J Org Chem. 1979;44:1113-7.

Crisóstomo FRP, Carrilo R, León LG, Martín T, Padrón JM, Martín VS. Molecular simplification in bioactive molecules: formal synthesis of (+)- muconin. J Org Chem. 2006;71:2339-45.

Dörwald FZ. Lead optimization for medicinal chemists: pharmacokinetic properties of functional groups and organic compounds. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2012.

Manetti D, Ghelardini C, Bartolini A, Dei S, Galeotti N, Gualtieri F, et al. Molecular simplification of 1, 4-diazabicyclo[4.3.0]nonan-9-ones gives piperazine derivatives that maintain high nootropic activity. J Med Chem. 2000;43:4499-507.

Mínguez JM, Kim SY, Giuliano KA, Balachandran R, Madiraju C, Day BM, et al. Synthesis and biological assessment of simplified analogues of the potent microtubule stabilizer (+)-discodermolide. Bioorg Med Chem. 2003;11(15):3335-57.

Paterson I, Menche D, Hakansson AE, Longstaff A, Wong D, Barasoain I, et al. Design, synthesis and biological evalution of novel simplified analogues of laulimalide: modification of the side chain. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15:2243-7.

Ploypradith P. Development of artemisinin and its structurally simplified trioxane derivatives as antimalarial drugs. Acta Tropica. 2004;89:329-42.

Rizvi SA, Liu S, Chen Z, Skau C, Pytynia M, Kovar DR. Rationally simplified bistramide analog reversibly targets actin polymerization and inhibits cancer progression in vitro and in vivo. J Am Chem Soc. 2010;132(21):7288-90.

Sams-Dodd F. Research and market strategy: how choice of drug discovery approach can affect market position. Drug Discov Today. 2007;12(7-8):314-8.

Sneader W. Drug discovery: a history. Hoboken: Wiley; c2005.

11

ESTRATÉGIAS MODERNAS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS CANDIDATOS A PROTÓTIPOS, *HITS* E LIGANTES

Desde a segunda metade da década de 1980, a química medicinal vem observando significativos avanços, sobretudo com a introdução das novas tecnologias, incorporadas principalmente pelos laboratórios de pesquisa industriais engajados na descoberta de moléculas inovadoras e de interesse farmacêutico. A Figura 11.1 ilustra as estratégias modernas do processo de busca por novos compostos-protótipos, candidatos a novos fármacos, utilizadas pelos grupos de pesquisas universitários e industriais.

Buscar novos compostos-protótipos, candidatos a novos fármacos, tem se mostrado uma tarefa cada vez mais árdua, pois, se em 1997 contabilizavam-se não mais do que 483 alvos moleculares para ação de todos os fármacos (45% receptores propriamente

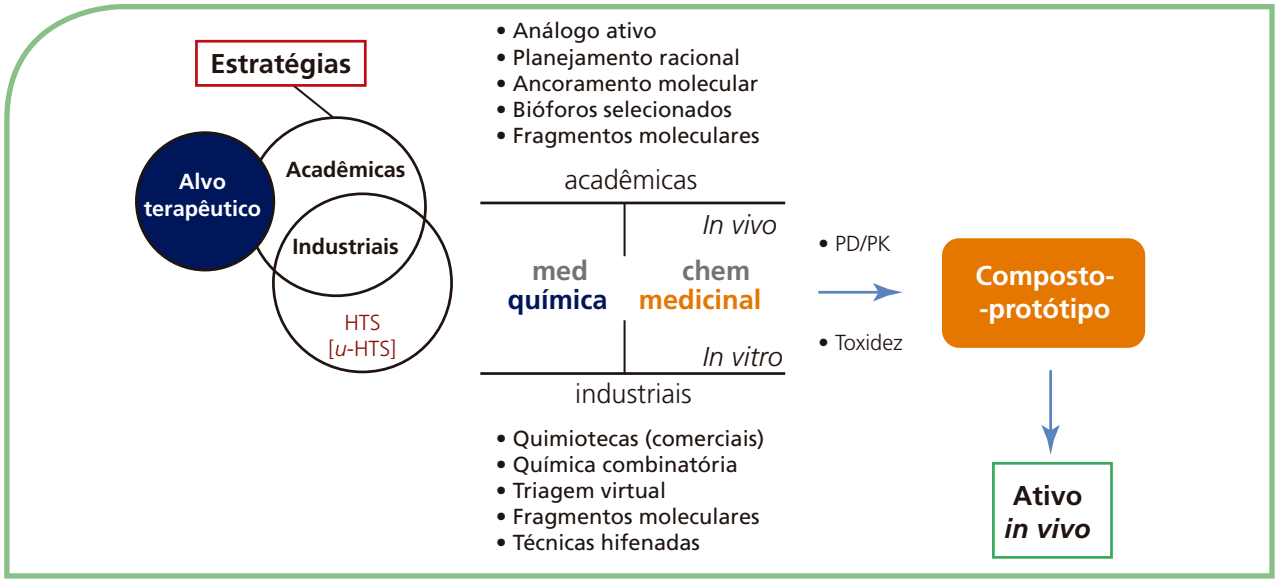


FIGURA **11.1** ▶ VISÃO ESQUEMÁTICA DA DIFERENÇA DE ESTRATÉGIAS NA OBTENÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS-PROTÓTIPOS NOS LABORATÓRIOS DE PESQUISA ACADÊMICOS E INDUSTRIAIS.

ditos, 28% alvos enzimáticos, 5% canais iônicos e 3% receptores nucleares),[1] com o projeto de sequenciamento do genoma humano (*Human Genome Project* e *Celera Genomics*) identificaram-se entre 14 mil e 34 mil genes, permitindo, segundo estimativa baseada em bioinformática, que cerca de 6,5 mil a 8 mil novos possíveis alvos de interesse farmacológico existam no futuro (Figura 11.2). Identificá-los passou a ser o grande desafio da proteômica no momento, e inúmeros especialistas têm sustentado que não ultrapassarão de 3 mil aqueles que poderão ser alvos terapêuticos úteis.[2,3]

O Quadro 11.1 ilustra alguns fármacos que atuam ao nível de receptores acoplados à proteína G (GPCR),[4] que, como visto na Figura 11.2, representam cerca de 30% do total dos alvos biológicos dos fármacos contemporâneos. Cabe observar que, dos 22 fármacos mostrados no Quadro 11.1, aproximadamente 60% são antagonistas de receptores, evidenciando que, a exemplo dos fármacos que atuam sobre enzimas, dos quais a maioria são inibidores enzimáticos, aqueles que atuam sobre receptores propriamente ditos são em sua maioria antagonistas.

PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS INDUSTRIAIS DE DESCOBERTA DE FÁRMACOS

Nos idos dos anos 1980-1990, a indústria farmacêutica que descobre/inventa fármacos passou a empregar estratégias hifenadas, isto é, que combinam metodologias, geralmente complementares, como a química combinatória (*CombChem*) e os ensaios de *screening* robotizados de alto débito (HTS, do inglês *high throughput screening*).[5-7] Essas abordagens passaram a dominar o cenário da pesquisa de novos fármacos nos laboratórios de pesquisa industriais, impulsionadas pela contínua necessidade das grandes empresas farmacêuticas de inovar, por meio da descoberta de novos fármacos e de moléculas bilionárias, ditas *blockbusters.* Estima-se que de cada três novas entidades químicas (NCEs) ou fármacos, introduzidos no mercado farmacêutico como moléculas verdadeiramente inovadoras, apenas uma chegará a ser considerada uma autêntica *blockbuster.* Ademais, houve, já no início do século atual, por parte destas grandes empresas farmacêuticas (*Big Pharma*), a necessidade de otimizar o significativo montante de recursos investidos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), estimados pelos especialistas em 10 a 12% do faturamento do setor que, em 2013, foi estimado, em escala mundial, em US$ 900 bilhões.[8] Apesar do contínuo aumento anual dos investimentos, não têm ocorrido um proporcional e significativo número de novas descobertas realmente inovadoras, mesmo quando novas e custosas tecnologias foram empregadas. Em parte por estas razões, observou-se uma mudança de paradigma no processo moderno de descoberta racional de fármacos

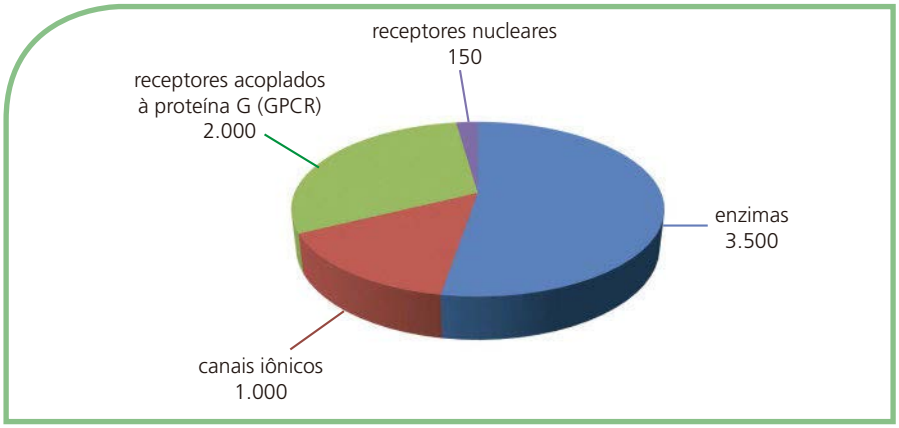


FIGURA 11.2 ▶ DISTRIBUIÇÃO DOS ALVOS TERAPÊUTICOS POSSÍVEIS PARA A AÇÃO DOS FÁRMACOS A PARTIR DE GENES IDENTIFICADOS NO PROJETO GENOMA HUMANO.
Fonte: Adaptada de Terstappen e Reggiani.[3]

QUADRO 11.1 ▶ LISTA DE ALGUNS FÁRMACOS QUE ATUAM SOBRE GPCR

FÁRMACO	NOME	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA
Atenolol	Tenormin®	antagonista β_1
Buspirona	Buspar®	agonista $5HT_{1A}$
Cetirizina	Zyrtec®	antagonista H_1
Cimetidina	Tagamet®	antagonista H_2
Cisaprida	Prepulsid®	agonista $5HT_4$
Doxazosina	Cardura®	antagonista $\alpha 1$
Famotidina	Gaster®	antagonista H_2
Goserelina	Zoladex®	agonista LHRH
Ipratropium	Atrovent®	antagonista mACh
Metoprolol	Betaloc®	antagonista β_1
Nizatidina	Axid®	antagonista H_2
Leuprolida	Lupron®	agonista LHRH
Leuprorelina	Prostap Sr®	agonista LHRH
Loratadina	Claritin®	antagonista H_1
Losartana	Cozaar®	antagonista AT_1
Olanzapina	Zyprexa®	antagonista $D_2/D_1/5HT_2$
Ranitidina	Zantac®	antagonista H_2
Risperidona	Risperdal®	antagonista $D_2/5HT_2$
Salbutamol	Ventolin®	agonista β_2
Salmeterol	Serevent®	agonista β_2
Sumatriptano	Imigran®	agonista $5\text{-}HT_{1D/1B}$
Terazosina	Heitrin®	antagonista α_1

nas empresas farmacêuticas de pesquisa, mostrando que as abordagens "irracionais" – como as tecnologias hifenadas – não resultaram em significativas descobertas. A construção de quimiotecas especializadas – isto é, coleções de numerosas substâncias sintéticas, estruturalmente próximas ou não – para realizar bioensaios *in vitro*, em substituição aos bioensaios com substâncias puras, e o emprego de equipamentos robotizados e alvos capazes de serem funcionais nas condições experimentais adotadas, eleitos entre aqueles possivelmente atraentes terapeuticamente, para o tratamento de determinada doença, não propiciaram os resultados esperados.[9,10] A criação de quimiotecas compostas de substâncias com determinadas propriedades estruturais específicas foi reconhecida como um importante fator limitante ao sucesso do emprego dessas técnicas. A reatividade ou labilidade química de determinados grupos funcionais, incompatíveis com os bioensaios programados, foi um critério a mais adotado na construção das quimiotecas. Esta estratégia baniu determinados grupos funcionais, presentes na estrutura química de fármacos consagrados, que jamais teriam sido identificados se tais premissas estivessem em uso.

Por meio do emprego de técnicas hifenadas – como CombChem/HTS – foi possível bioensaiar inúmeras amostras por vez, atingindo a ordem de milhares de compostos/dia. Este processo gerava um assombroso volume de dados experimentais para serem avaliados, exigindo contínua adequação da capacidade computacional nos laboratórios, necessária ao processamento. A racionalização destes dados forneceu relativamente poucas substâncias atraentes, em termos farmacológicos, com afinidade pelos alvos-eleitos em concentração mínima inferior àquela de corte. Quando uma substância era considerada atraente neste processo, para o alvo em exame, ela era então denominada de composto-*hit*,[11,12] ou simplesmente *hit*. Após a identificação de um novo *hit* – princi-

pal meta dos pesquisadores industriais que utilizavam a técnica "irracional" – o químico medicinal passava a ter como desafio, nestes laboratórios de pesquisa industriais, transformar o *hit* em um composto mais eficaz, ou seja, um ligante ou protótipo.[13] A principal missão do químico medicinal industrial consistia, de maneira geral, em otimizar o *hit* por meio da introdução de sucessivas modificações moleculares planejadas pelo emprego das técnicas de desenho e planejamento estrutural, de forma a vir a identificar um novo composto-protótipo, ajustando as propriedades farmacocinéticas (PK) dos ligantes identificados.[13]

O pouco sucesso quantitativo na descoberta de *hits*, nesta fase inicial do emprego de técnicas hifenadas, indicou a necessidade de se organizar melhor a composição das quimiotecas a serem bioensaiadas e facultou a descoberta de tecnologias mais ágeis na identificação estrutural do *hit*, acoplando, por exemplo, a espectrometria de massas à cromatografia em camada fina, de maneira a permitir identificar a massa molecular das misturas combinatórias ativas. Esses avanços tecnológicos aumentaram significativamente a capacidade dos bioensaios, não diminuindo, porém, a incerteza que esta abordagem trazia quanto às propriedades PK dos eventuais *hits* identificados, sem nenhuma garantia de que o padrão molecular em estudo apresentaria a biodisponibilidade adequada, preferencialmente por via oral, como seria desejável para seu emprego como fármaco. Tais limitações motivaram alguns pesquisadores a desenvolver critérios de previsão *in silico* das propriedades ADME, seja dos *hits* identificados, seja dos compostos a serem incluídos nas quimiotecas. Surge, então, a necessidade de adotar novas classificações para os compostos orgânicos candidatos a fármacos, distintas daquelas empregadas até então, considerando, principalmente, suas propriedades físico-químicas, ou seja, se eles poderão ou não ser absorvidos por via oral. Levavam-se em conta os parâmetros estruturais essenciais ao transporte passivo através de biomembranas, a resistência ao metabolismo oxidativo envolvendo o CYP450, entre outras características estruturais típicas aos fármacos. Inúmeros trabalhos descreviam as características físico-químicas ideais para que um dado *hit* ou ligante pudesse vir a ser um fármaco.[14] Cabe menção os trabalhos pioneiros de Lipinski e colaboradores,[15] à época trabalhando na Pfizer, que descreveu uma série de regras para tal finalidade, denominada "Regra dos 5". Esta regra antecipava teoricamente para um determinado padrão molecular, e uma eventual série congêre relacionada, seu potencial em termos de propriedades estruturais minímas desejáveis em um futuro fármaco, a saber: massa molecular < 500 Da; Log P calculado < 5; doadores de ligação-H < 5; aceptores de ligações-H < 10. Esta regra empírica foi construída com base na análise sistemática de uma quantidade significativa de compostos, incluindo fármacos, e correlacionando suas propriedades físico-químicas com sua biodisponibilidade por via oral. Atualmente, por meio de cálculos computacionais, empregando programas comerciais ou não, pode-se prever o enquadramento de uma determinada substância na Regra dos 5, e muitas coleções de substâncias foram ou são construídas com base nestes parâmetros, inclusive algumas quimiotecas de produtos naturais.[16]

TÉCNICAS HIFENADAS: EXEMPLOS SELECIONADOS

O derivado aminotiazólico funcionalizado 11.1 (Figura 11.3) foi identificado por otimização de um *hit* estruturalmente mais simples por HTS, a partir de uma quimioteca de substâncias sintéticas desta classe, e considerado o mais ativo contra o vírus *Herpes simplex* (HSV-1, HSV-2), na concentração de 11 μM.[17] Integrando a técnica de HTS à química combinatória, foram preparados cerca de 400 compostos análogos, planejados a partir da dissecação molecular do composto 11.1 (Figura 11.3) nos fragmentos **a**, correspondendo ao sistema benzoisotiazola; **b**, ao anel piperazínico; e **c**, à subunidade 2-aminotiazola. Análise subsequente das substâncias da quimioteca por HTS permitiu identificar o derivado 11.2 (Figura 11.3) com IC_{50} de 0,6 μM, correspondendo a uma atividade antiviral 18 vezes maior que o *hit* inicial 11.1.[17]

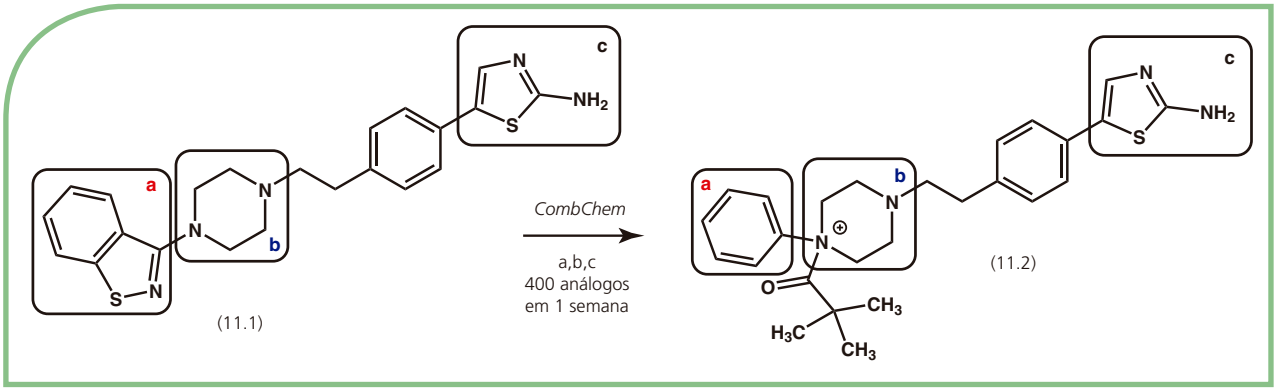


FIGURA **11.3** ▶ *HIT* ANTIVIRAL IDENTIFICADO PELA COMBINAÇÃO DE COMBCHEM/HTS.

A busca por inibidores da enzima poli(ADP-ribose) polimerase (PARP-1), úteis para potencializar a radioterapia necessária ao tratamento de alguns tipos letais de câncer,[18] tem sido inspirada pelo desenho de análogos ativos do substrato nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD+), e derivados modestamente ativos foram identificados a partir da investigação de uma quimioteca de amidas aromáticas a exemplo da 3-aminobenzamida 11.3 (Figura 11.4). Em seguida, foram identificados com quimiotipo cíclico derivados di-hidroquinolinônicos 11.4, quinazolinônicos 11.5, benzoxazola-carboxamídicos 11.6 e ftalazinônicos 11.7 (Figura 11.4).[19] Estes últimos são autênticos retroisósteros do sistema quinazolinona de 11.5 (Figura 11.4). Entre os derivados identificados nos bioensaios de HTS realizados, o *hit* mais promissor foi o composto 4-benzil-2*H*-ftalazinônico 11.8,[20] que, após otimização, conduziu ao derivado amídico 11.9 com IC_{50} = 9 nM.

Uma série de derivados *N*-acilidrazônicos (NAH) 11.10 e 11.11 (Figura 11.5), indutores de apoptose, foi descoberta utilizando-se bioensaios de HTS sobre células com atividade caspase-3.[21] Inibidores desta cisteína-aspartato protease têm potencial aplicação no tratamento de quadros inflamatórios crônicos degenerativos.[22,23]

Estes exemplos ilustram o emprego de técnicas hifenadas na identificação de novos *hits*, precursores de ligantes e de novos compostos-protótipos para várias classes de alvos terapêuticos, demonstrando sua utilidade dentre as estratégias modernas para a identificação de novos candidatos a fármacos.[24] Podemos mencionar a descoberta do sorafenibe (11.12),[25] que será detalhado adiante, neste capítulo, do maraviroque (11.13)[26,27] e da sitagliptina (11.14)[28] como importantes fármacos para o tratamento de tumores, de pacientes HIV-soropositivos e de pacientes diabéticos, respectivamente (Figura 11.6).

PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS BASEADO EM FRAGMENTOS MOLECULARES

A tática de *dissecação molecular* foi aplicada para identificar subunidades estruturais comumente presentes nas moléculas dos fármacos, propiciando a construção de coleções de moléculas estruturalmente simples, que foram denominadas *fragmentos moleculares*.[29,30] O acoplamento de técnicas computacionais (*in silico*) de ancoragem destas pequenas moléculas ou fragmentos, em diferentes alvos de interesse terapêutico, ganhou destaque; da mesma forma, o *screening* virtual de coleções de compostos ou de fragmentos moleculares ingressou na rotina dos trabalhos de descoberta de novos fármacos nos laboratórios industriais de pesquisa, como uma estratégia recente usada para o planejamento de fármacos com base na estrutura do biorreceptor-alvo e que consiste na identificação inicial de pequenos fragmentos moleculares (PM < 300), com modesto perfil de afinidade, geralmente na faixa de μM ou mM, mas que possam ser considerados como pontos de partida para o identificação de protótipos candidatos a fármacos.

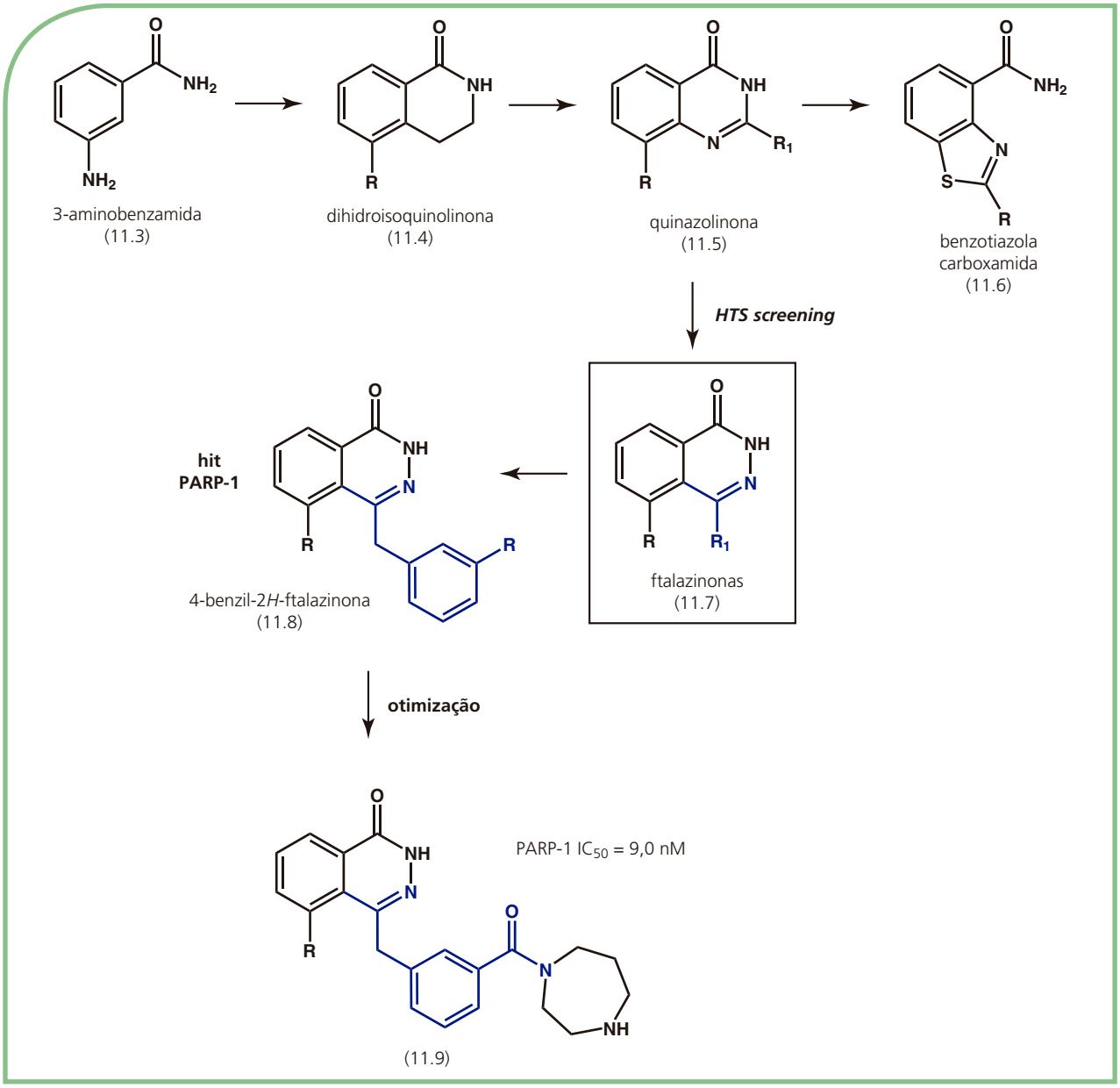


FIGURA **11.4** ▶ IDENTIFICAÇÃO POR HTS DO DERIVADO FTALAZINÔNICO **11.9**, NOVO INIBIDOR DA PARP-1 A PARTIR DE UMA QUIMIOTECA SELECIONADA.

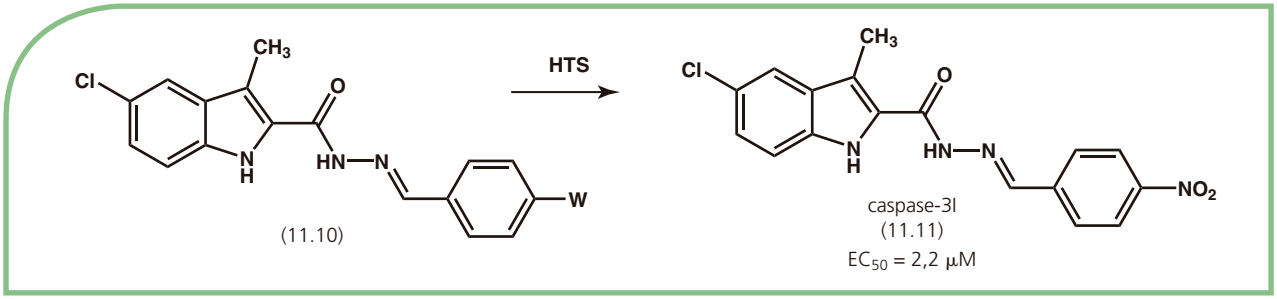


FIGURA **11.5** ▶ IDENTIFICAÇÃO DO INIBIDOR DE CASPASE-3 (11.11) POR HTS.

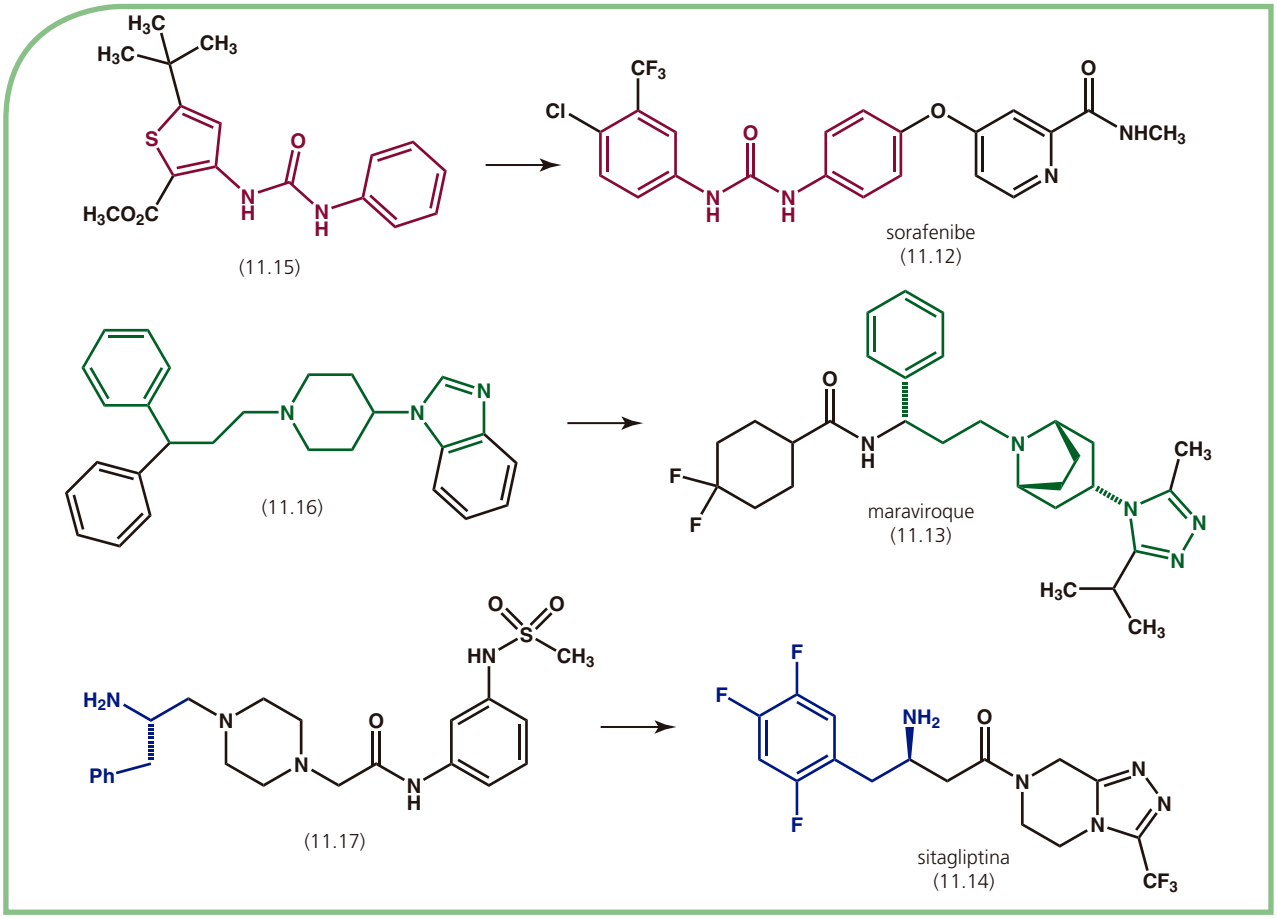


FIGURA 11.6 ▶ ESTRUTURAS DOS HITS PRECURSORES E DOS FÁRMACOS SORAFENIBE (11.12), MARAVIROQUE (11.13) E SITAGLIPTINA (11.14).

Em 1996, trabalho de Shuker e colaboradores,[31] dos laboratórios Abbott, sobre os resultados obtidos no estudo da relação entre a estrutura química e a atividade, empregando a ressonância magnética nuclear (RMN), reacendeu a ideia de descobrir candidatos a novos fármacos partindo-se da identificação dos pontos farmacofóricos envolvidos no reconhecimento molecular pelo biorreceptor. Esta abordagem ganhou a denominação baseada no fragmento molecular (*fragment-based approach*).

Os *fragmentos moleculares* podem ser considerados partes menores de uma estrutura mais complexa, isto é, o fármaco, contendo pontos farmacofóricos de interação com sítios de reconhecimento molecular de biorreceptores, que combinados entre si podem gerar novos padrões moleculares (*scaffolds*), os quais, por sua vez, podem ser bioensaiados por HTS, sobre diversos alvos terapêuticos potenciais. Alguns autores consideram adequada a denominação de *fragmento molecular* para subestruturas com até 300 Da de massa atômica.

Esta abordagem de planejamento de novos fármacos se baseia na premissa de que a estrutura de um fármaco pode ser caracterizada como a combinação de dois ou mais fragmentos moleculares com características mínimas para serem reconhecidos independentemente pelo biorreceptor-alvo, e que, em função da aditividade das energias de interação, resultam em um melhor reconhecimento pelo sítio. O incremento de novos grupos funcionais ou subestruturas ao(s) fragmento(s) inicialmente identificado(s) resultarão em estruturas com afinidade otimizada, sem custo entrópico excessivo e com grande probabilidade de formação de interações sub-ótimas.[32] De fato, os fragmentos

moleculares podem ter maior facilidade para vencer barreiras de ligação entrópicas, em função da alta eficiência como ligantes[33-35] (EL), como ilustra a Equação 1 abaixo:

$$EL = -\Delta G_{int} / NAP = -RT \ln(IC_{50}) / NAP$$

Em que:

EL = eficiência como ligante;
ΔG_{int} = energia livre de Gibbs de interação com o biorreceptor;
NAP = número de átomos pesados, i.e. ≠ de hidrogênio.

O sucesso desta abordagem de planejamento de novos fármacos dependerá da adequada combinação de ferramentas para a triagem de quimiotecas de fragmentos moleculares – como o *high throughput screening* (HTS) – com técnicas como a cristalografia de raios X, a espectroscopia de RMN, a espectrometria de massas, assim como outras de triagem virtual *in silico*, como o ancoramento (*docking*) molecular em modelos tridimensionais do biorreceptor-alvo.[36]

Ao contrário dos fármacos ativos por via oral, que tendem a seguir a Regra dos 5,[37] os fragmentos moleculares seguem em geral a Regra dos 3, isto é, apresentar peso molecular ≤ 300, Log P ≤ 3, número átomos doadores e aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 3 e número de ligações com livre torsão ≤ 3 com área de superficie polar ≤ 60 Å.[31,38,39]

A Figura 11.7 ilustra, esquematicamente, as dificuldades associadas ao uso da triagem de quimiotecas de moléculas complexas, como a substância hipotética **A**, que em função de restrições estéricas não realiza interações maximizadas com o sítio de reconhecimento molecular de um dado biorreceptor. Comparativamente, o uso da abordagem de planejamento estrutural baseada em fragmentos permite, após a triagem de uma fragmentoteca (**B**1-**B**n), a identificação de pequenos fragmentos que interajam, mesmo que com baixa

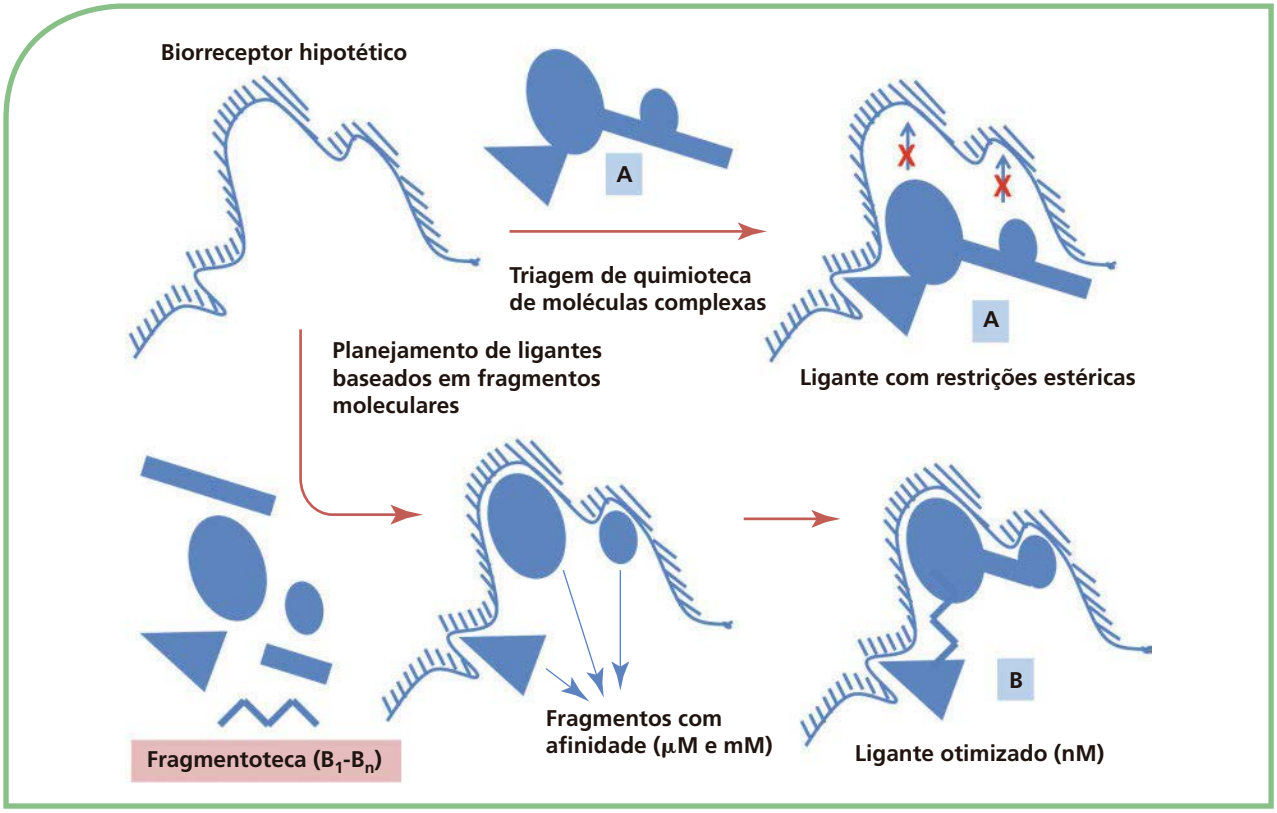


FIGURA **11.7** ▶ REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROCESSO DE PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS BASEADO EM FRAGMENTOS MOLECULARES.

afinidade (mM ou μM), com diferentes regiões do sítio ativo do biorreceptor hipotético. A inclusão subsequente de novos grupos espaçadores, adequadamente eleitos, permite reunir em uma única estrutura **B** os requisitos estruturais dos fragmentos previamente identificados como ligantes do dado biorreceptor, resultando na otimização do perfil de afinidade da substância **B** possivelmente para a faixa ≤ nanomolar (nM) (Figura 11.7).

Um dos exemplos seminais descrevendo o uso desta abordagem foi relatado em 2000, por Boehm e colaboradores,[40] na descoberta de novos inibidores da DNA girase, alvo terapêutico útil para a ação de fármacos antibióticos. Este trabalho envolveu o uso de diferentes ferramentas multidisciplinares de triagem, como a virtual, a bioquímica e aquelas baseadas em estudos de RMN e cristalografia de raios X. Resultou na identificação inicial de uma série de fragmentos aza-heterocílicos como ligantes da enzima-alvo. Entre eles, se destacou o fragmento indazolíco 11.18 com IC_{50} = 41 mM (EL = 0,21) que, após funcionalização subsequente visando aumento da capacidade de interação com subsítios hidrofóbicos do alvo representados pelos resíduos de aminoácidos Ile-78, Phe-79 e Ile-94, e de interações polares com Arg-76 e Arg-136, resultou na identificação do inibidor otimizado 11.19 com IC_{50} = 62 nM (EL = 0,28) (Figura 11.8).

A dipeptidil peptidase IV (DPP-4) é uma serina exopeptidase que vem crescendo em importância como alvo terapêutico para o desenvolvimento de candidatos a fármacos para o tratamento do diabetes melito do tipo 2.[41] DPP-4 é a enzima responsável pela inativação de hormônios do tipo incretina, como o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o polipetídeo insulinotrópico dependente de insulina (GIP), que regulam a secreção de insulina dependente dos níveis de glicose. Neste contexto, Edmondson e colaboradores[42] aplicaram o planejamento estrutural baseado em fragmentos na identifi-

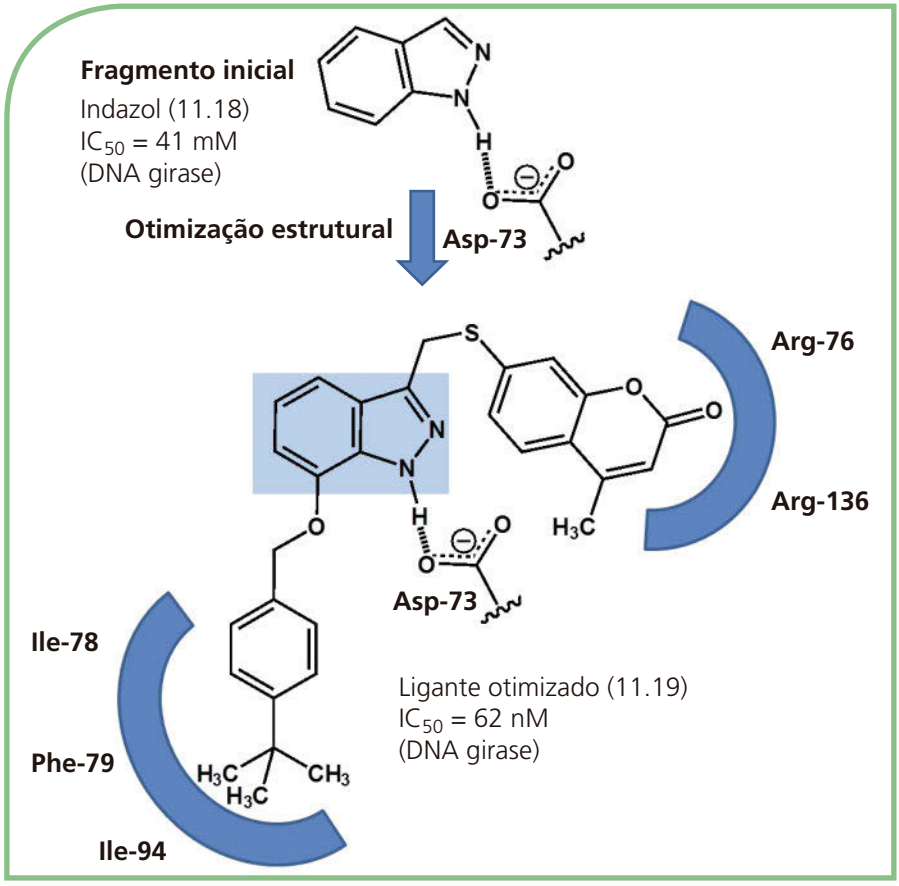


FIGURA **11.8** ▶ IDENTIFICAÇÃO DO INIBIDOR **11.19** DE DNA-GIRASE A PARTIR DO FRAGMENTO MOLECULAR AZA-HETEROCÍCLICO **11.18**.

cação de novos inibidores de DPP-4. Esta abordagem considerou a prévia caracterização do fragmento (*S*)-valinamida (11.20), por triagem bioquímica (Ki = 2 μM, EL = 0,65), e a caracterização de seu perfil de interação com a DPP-4, por cristalografia de raios X (PDB ID 1N1M)[43] (Figura 11.9). Os inibidores de DPP-4 mais potentes e oralmente ativos foram planejados a partir da inclusão de novos fragmentos moleculares e/ou grupos funcionais à estrutura do fragmento inicial 11.20. Entre eles, cabe menção ao derivado triazo[1,5-*a*]

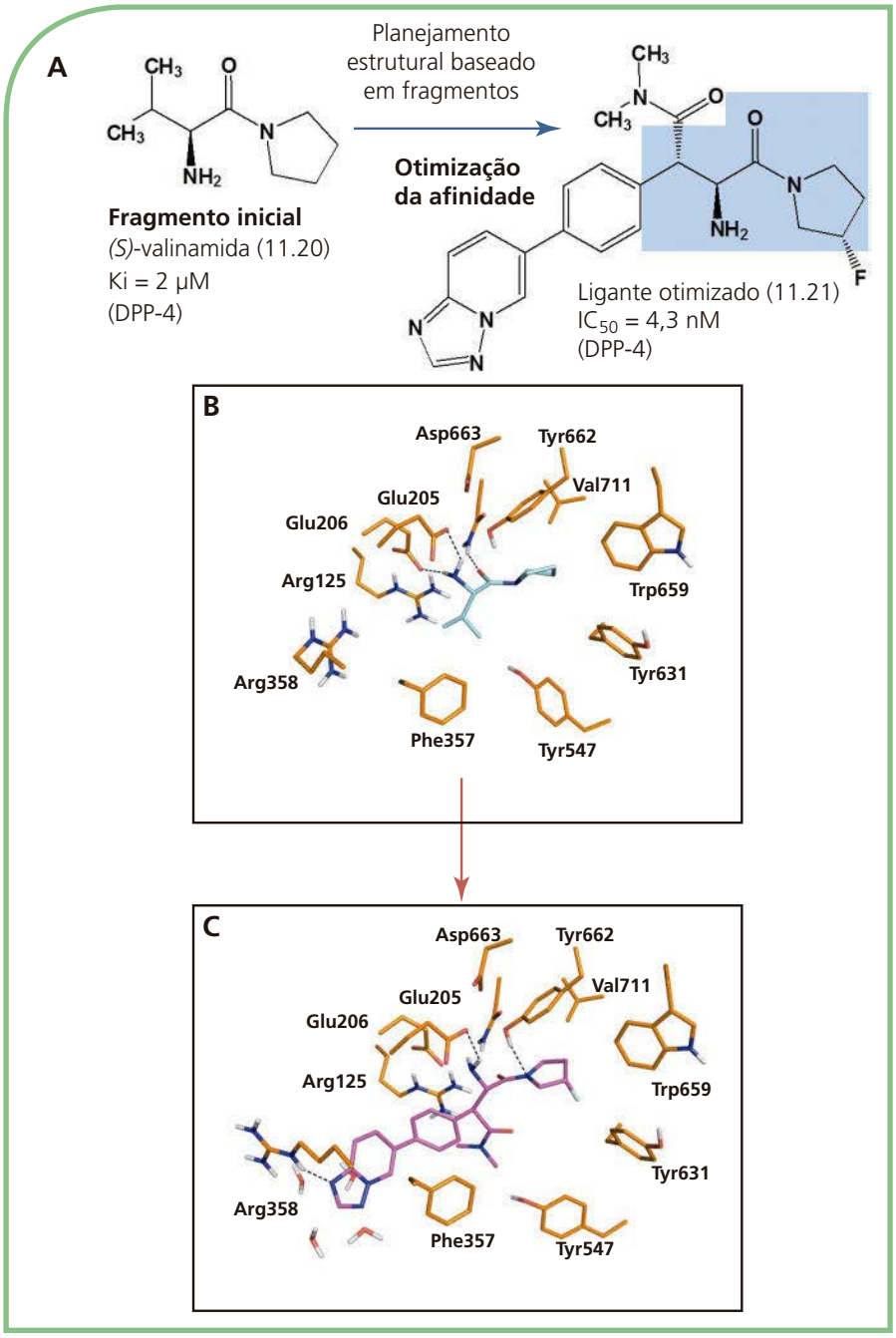


FIGURA **11.9** ▶ PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DO INIBIDOR **11.21** DE DPP-4, A PARTIR DO FRAGMENTO MOLECULAR INICIAL VALINAMIDA (11.20; **A**); PADRÃO DE RECONHECIMENTO MOLECULAR DESTE FRAGMENTO **11.20** (**B**); PADRÃO DE RECONHECIMENTO MOLECULAR DO PROTÓTIPO AZA-HETEROCÍCLICO **11.21** (**C**), COM O SÍTIO ATIVO DA DPP-4 (PDB ID 1N1M E 2FJP).

piridínico (11.21) com IC_{50} = 4,3 nM (EL = 0,37). Investigação do modelo de reconhecimento molecular pelo sítio ativo da DPP-4 por cristalografia de raios X (PDB ID 2FJP) confirmou que o fragmento inicial 11.20 conservava seu modo de interação original.[43]

Outro exemplo de sucesso no uso do planejamento estrutural baseado em fragmentos moleculares foi relatado por Congreve e colaboradores,[44] na identificação de inibidores da enzima β-secretase 1 (BACE-1) (Figura 11.10).[39] Esta aspartil-protease tem reconhecida função na hidrólise da proteína precursora de β-amiloide, produzindo o peptídeo que tem reconhecida implicação na gênese da doença de Alzheimer, devido à capacidade de promover o depósito de placas que resultam na modificação de aspectos morfológicos e funcionais dos neurônios.[45]

Inibidores da BACE-1 são atraentes candidatos para o desenvolvimento de protótipos de fármacos anti-Alzheimer.[46] Neste contexto, estudos de triagem virtual de uma quimioteca de fragmentos moleculares sobre a BACE-1 foram realizados e resultaram na identificação do fragmento benzilaminopiridínico 11.22 (IC_{50} = 310 μM; EL = 0,32). Estudos de cocristalização de 11.22 com a BACE-1 confirmaram o modo de interação desse fragmento molecular com o sítio de reconhecimento molecular através interações da subunidade 2-aminopiridina com os resíduos Asp-32 e Asp-228 (PDB ID 2OHM)[47] (Figura 11.10). Adicionalmente, estudos de planejamento estrutural baseado na estrutura do receptor resultaram na otimização da estrutura do fragmento inibidor 11.22, feita pela introdução de novos grupos funcionais capazes de interagir com os sítios lipofílicos **S1** e **S3** da BACE-1, e permitiram a descoberta do ligante otimizado 11.23 com IC_{50} = 4,2 μM.[44] Estudos posteriores de cocristalização desse ligante com a BACE-1 (PDB

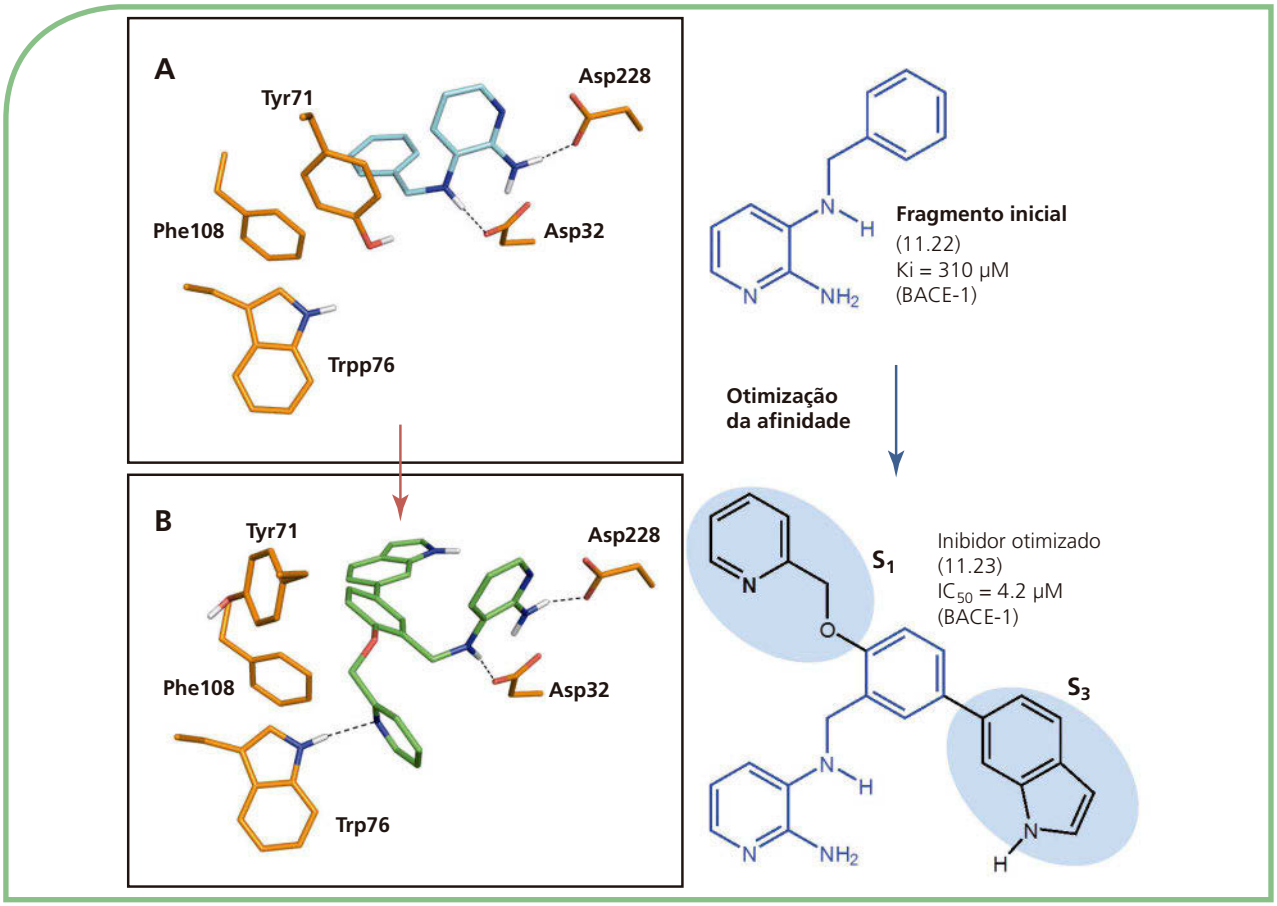


FIGURA **11.10** ▶ PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DO INIBIDOR **11.23** DA BACE-1, A PARTIR DO FRAGMENTO INICIAL **11.22**; MODELO DE RECONHECIMENTO MOLECULAR DA BENZILAMINO-PIRIDINA **11.22 (A)** E DO PROTÓTIPO **11.23 (B)** COM SÍTIO ATIVO DA BACE-1 (PDB ID 2OHM E 2OHU, RESPECTIVAMENTE).

ID 2OHU) confirmaram o reconhecimento pelos sítios lipofílicos e a conservação das interações do fragmento molecular inicial 11.22 (Figura 11.10).

INIBIDORES DO FATOR DE TRANSCRIÇÃO STAT3

Mais recentemente, Yu e colaboradores[48] descreveram uma abordagem diferenciada da técnica de fragmentos moleculares aplicando a técnica de planejamento estrutural guiada por estudos *in silico* para a identificação de novos inibidores do fator de transcrição STAT3 (transdutor de sinal e ativador de transcrição 3), alvo validado e terapeuticamente atraente para o tratamento do câncer.

Pequenas *fragmentotecas* moleculares foram construídas com base no modo de interação de inibidores de STAT3 conhecidos[48] e categorizadas com fragmentos capazes de ser reconhecidos pelo sítio 1 (sítio de fosforilação de Tyr-705) ou pelo sítio 2 (bolsa lateral), como ilustrado na Figura 11.11. Cada um desses fragmentos foi submetido a estudos de ancoramento molecular pelo sítio específico e o mais bem ranqueado para cada sítio teve a inclusão de grupo espaçador adequado, resultando na identificação do inibidor 11.24 de STAT3, que apresentou IC_{50} = 0,5 μM (Figura 11.11).

Os exemplos tratados aqui, dentre muitos descritos na literatura,[49-51] reforçam a importância do uso da técnica dos fragmentos moleculares para o planejamento estrutural de novos ligantes, otimizados, de diferentes tipos de alvos terapêuticos potenciais.

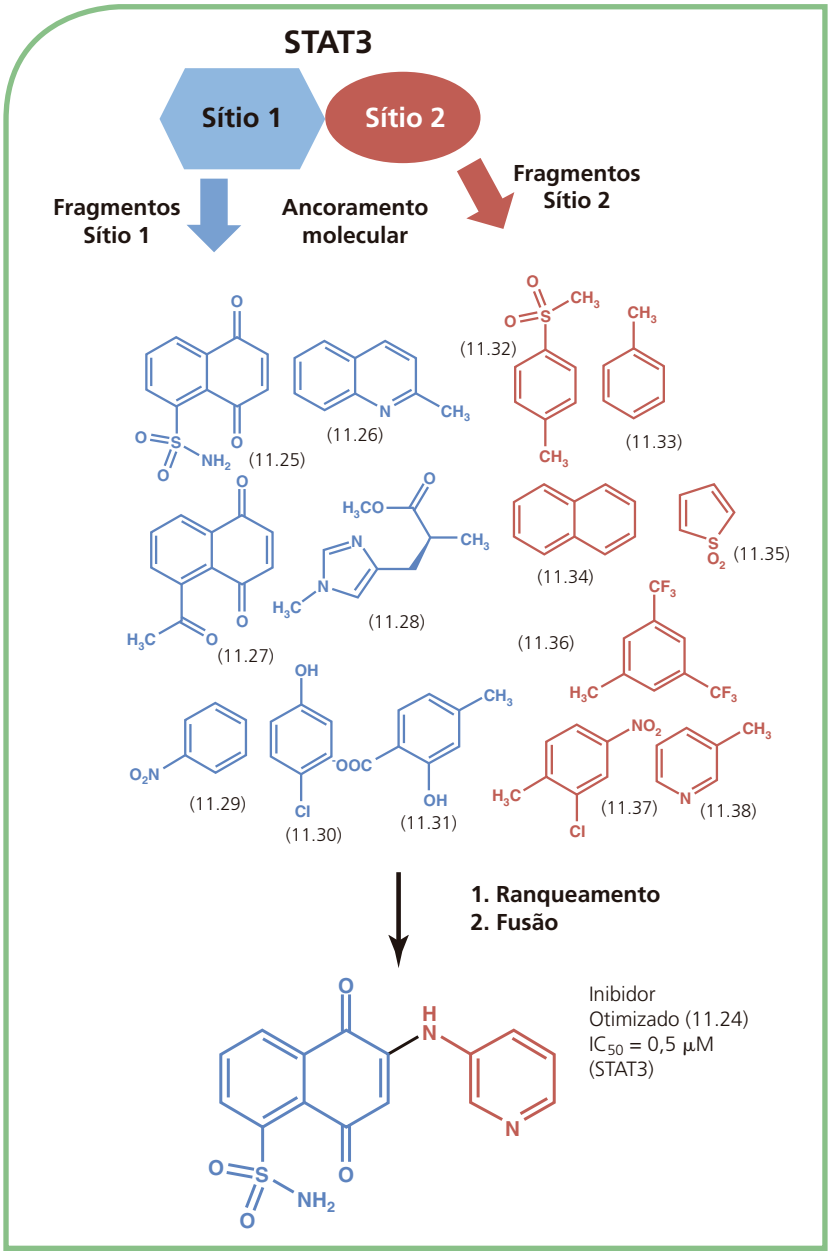


FIGURA **11.11** ▶ PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DO INIBIDOR **11.24** DO FATOR DE TRANSCRIÇÃO STAT3, A PARTIR DA TRIAGEM *IN SILICO* DE FRAGMENTOS PARA O SÍTIO 1 (EM AZUL) E PARA O SÍTIO 2 (EM VERMELHO).

INIBIDORES DA PROTEÍNA QUINASE MITÓGENO ATIVADA P38 (MAPK-p38)

Recentemente, pesquisadores da Astrex Technology, em Cambridge, Inglaterra,[52] descreveram uma interessante aplicação da abordagem baseada no fragmento molecular para a descoberta de novos inibidores da proteína quinase mitógeno ativada p38 (MAPK-p38). Partindo de fragmentos moleculares selecionados em coleções de piridinilaminas funcionalizadas (Figura 11.12), foram identificados, por meio de bioensaios robotizados e por cristalografia de raios X, ligantes de baixa afinidade (mM) para MAPK-p38 (Figura 11.12). O composto 11.39 apresentou um valor de IC_{50} de 1,3 mM para esta quinase, encora-

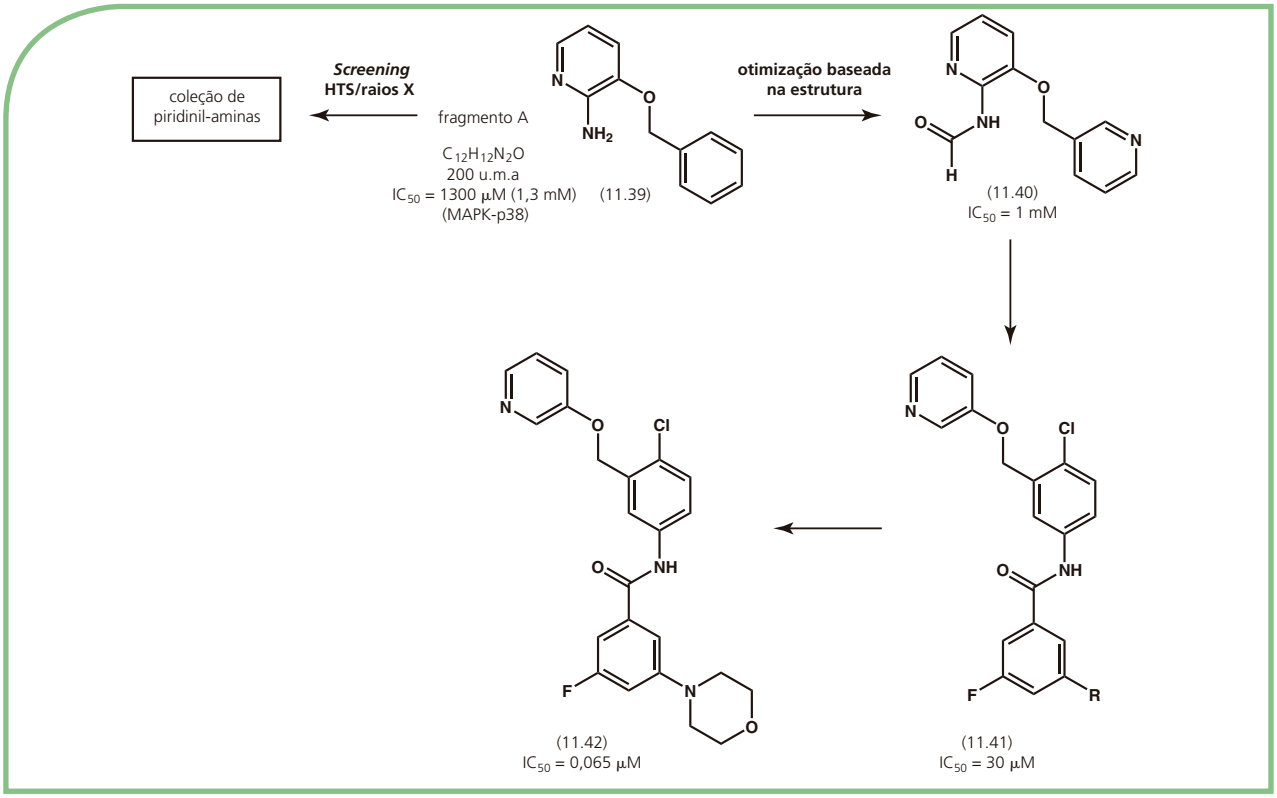


FIGURA 11.12 ▶ GÊNESE DO INIBIDOR 11.42 DE MAPK-p38, A PARTIR DO FRAGMENTO MOLECULAR 11.39.

jando os estudos subsequentes, de inclusão de novas funcionalizações. Análise por cristalografia de raios X das interações de 11.39 com o sítio de reconhecimento da MAPK-p38 indicaram que esta substância ocupava o sítio do ATP, através da ligação-H com o resíduo Met109 e do seu átomo de nitrogênio piridínico enquanto a função *orto*-amino de 11.39 interagia com o resíduo His107. A subunidade benzílica desse ligante interagia com resíduos de aminoácidos hidrofóbicos. Embora o fragmento 11.39 tenha baixa unidade atômica (200 u.m.a.), o envolvimento de praticamente todos os seus pontos farmacofóricos em interações com o sítio de reconhecimento molecular do biorreceptor autorizou os estudos subsequentes de otimização desse fragmento molecular.

A avaliação de uma série de amidas e ureias análogas a 11.39 indicou que derivados amídicos apresentavam menor IC_{50} para a MAPK-p38. Modificações estruturais subsequentes, ao nível da subunidade piridina de 11.39, revelaram que derivados mais hidrofóbicos, como o clorobenzeno 11.41, apresentavam maior afinidade, tendo conduzido ao derivado otimizado morfolínico 11.42 com IC_{50} = 0,065 μM.[52,53]

O CONCEITO DE ESTRUTURAS PRIVILEGIADAS

Na literatura,[54] constata-se o interesse na identificação de arcabouços moleculares simples, denominados *estruturas privilegiadas*, que correspondam à subunidade estrutural mínima, comum em vários fármacos ou compostos-protótipos de fármacos, capaz de fornecer pontos ligantes para mais de um tipo de biorreceptor.[55] Este conceito foi pioneiramente formulado por Evans e colaboradores[56] em 1998 e posteriormente aprimorado por Patchett e Nargund,[57] que identificaram nestas subestruturas características que facilitam suas interações com biorreceptores. Desta forma, a partir de uma determinada estrutura privilegiada, podem-se modular as propriedades desejadas através de

modificações moleculares subsequentes e suplementares, envolvendo outras subunidades estruturais ou grupos auxofóricos. A adoção deste novo conceito tem sido útil ao desenvolvimento da química medicinal moderna.[58,59]

O fragmento bifenila (**a**, Figura 11.13), classificado como estrutura privilegiada para receptores acoplados à proteína G (GPCRs),[60-64] está presente em 5.658 compostos de distintas classes químicas que atuam em 311 diferentes alvos farmacológicos, entre os quais antagonistas de receptores de bradicinina B1 (BK1) (p. ex., 11.43), inibidores da proteína quinase C (PKC) (p. ex., 11.44), inibidores da metaloprotease de matriz tipo 3 (MMP-3) (p. ex., 11.45), inibidores da tirosina fosfatase proteica 1B (PTP-1B) (p. ex., 11.46) e antagonistas dos receptores AT_1 da angiotensina II (p.ex. 11.47 e 11.48) conforme ilustra a Figura 11.13.

Um exemplo do emprego de técnicas de *screening* miniaturizado e robotizado *in vitro* refere-se à descoberta de novos antagonistas competitivos, não peptídicos e seletivos, de receptores de colicistoquinina (CCK), um neuropeptídeo relacionado com a ansiedade severa.[65,66] A asperlicina (11.49), isolada juntamente com outras substâncias estruturalmente relacionadas, mas em menor abundância, de *Aspergillus aliaceus*, foi bioensaiada nos laboratórios Merck Sharp & Dohme e apresentou propriedades antagonistas de receptores CCK-A e CCK-B em bioensaios de *binding* com a [135I]-CCK-33, em preparações de membranas de células do pâncreas de rato, com IC_{50} = 1,4 μM (Figura 11.14). Essa substância foi o protótipo natural para a descoberta dos antagonistas seletivos da classe das indolil-carboxamidas, ilustrado pelo devazepido (11.50, Figura 11.14). Esse potente antagonista seletivo, não peptídico, de receptores CCK-A apresentou IC_{50} = 0,08 nM, ou seja, 17 mil vezes mais ativo que o protótipo natural. O devazepido (11.50) apresenta em sua estrutura uma subunidade benzodiazepínica (**a**, Figura 11.10), inspirada no sistema tetracíclico da substância natural (11.49) e um resíduo D-triptofano (**b**, Figura 11.14), compondo a subunidade estrutural complementar desse potente antagonista seletivo de receptores CCK-A, estruturalmente mais simples que o protótipo natural e possuindo apenas um centro estereogênico (Figuras 11.14 e 11.15).

O derivado 11.51 (PD-012527, Figura 11.16) também foi identificado por *screening* robotizado, como um novo protótipo de antagonistas de receptores de endotelinas sub-tipo A (ET_A).[67] A partir de uma coleção de 170 mil compostos, bioensaiada em preparações de *binding* com artéria renal de coelho, rica em receptores ET_A, diversos compostos não peptídicos foram identificados como ativos. O derivado PD-012527, com uma subunidade butenolídica em sua estrutura, apresentou IC_{50} = 0,43 μM para os receptores ET_A e IC_{50} = 27 μM para receptores ET_B em receptores humanos clonados. Este composto também inibiu a liberação de ácido araquidônico, induzida por receptores ET_A na artéria renal de coelhos na concentração de 5,0 μM, comprovando as propriedades antagonísticas funcionais deste subtipo de receptores de endotelinas.

A partir deste protótipo, os pesquisadores dos laboratórios Parke-Davis aplicaram o método de Topliss[68,69] para sua otimização. O método de Topliss consiste na modificação estrutural de um protótipo, pela introdução consecutiva de novos grupamentos/substituintes eleitos segundo os princípios de Hansch,[70] baseando-se em análise da relação quantitativa entre a estrutura e a atividade (QSAR) e considerando contribuições lipofílicas, eletrônicas e estéricas de cada novo possível substituinte. Os resultados desses estudos permitiram identificar a importância da presença de substituintes lipofílicos no anel benzílico do anel butenolídico para a potência como antagonistas de receptores ET_A.

A busca por novos padrões moleculares de inibidores de tirosina quinases (TK) motivou a aplicação do conceito de estrutura privilegiada combinado com a estratégia do bioisosterismo para identificar novos compostos ativos. Em 2009, Akritopoulou-Zanze e Hajduk,[71] dos laboratórios Abbott, EUA, identificaram um derivado bioativo 11.52 de baixo peso molecular (118 u.m.a) com fórmula molecular $C_7H_6N_2$ presente em 2043 patentes, sendo 220 delas referentes a inibidores de TK. Este fragmento molecular se caracterizava como uma autêntica estrutura privilegiada 11.52 (Figura 11.17), que foi eleita como ponto de partida para introduzir modificações moleculares baseadas no conceito de bioisosterismo clássico de anéis. Desta forma, os autores identificaram os compostos 11.53a e 11.53b, regioisômeros estruturalmente simples, em que se desta-

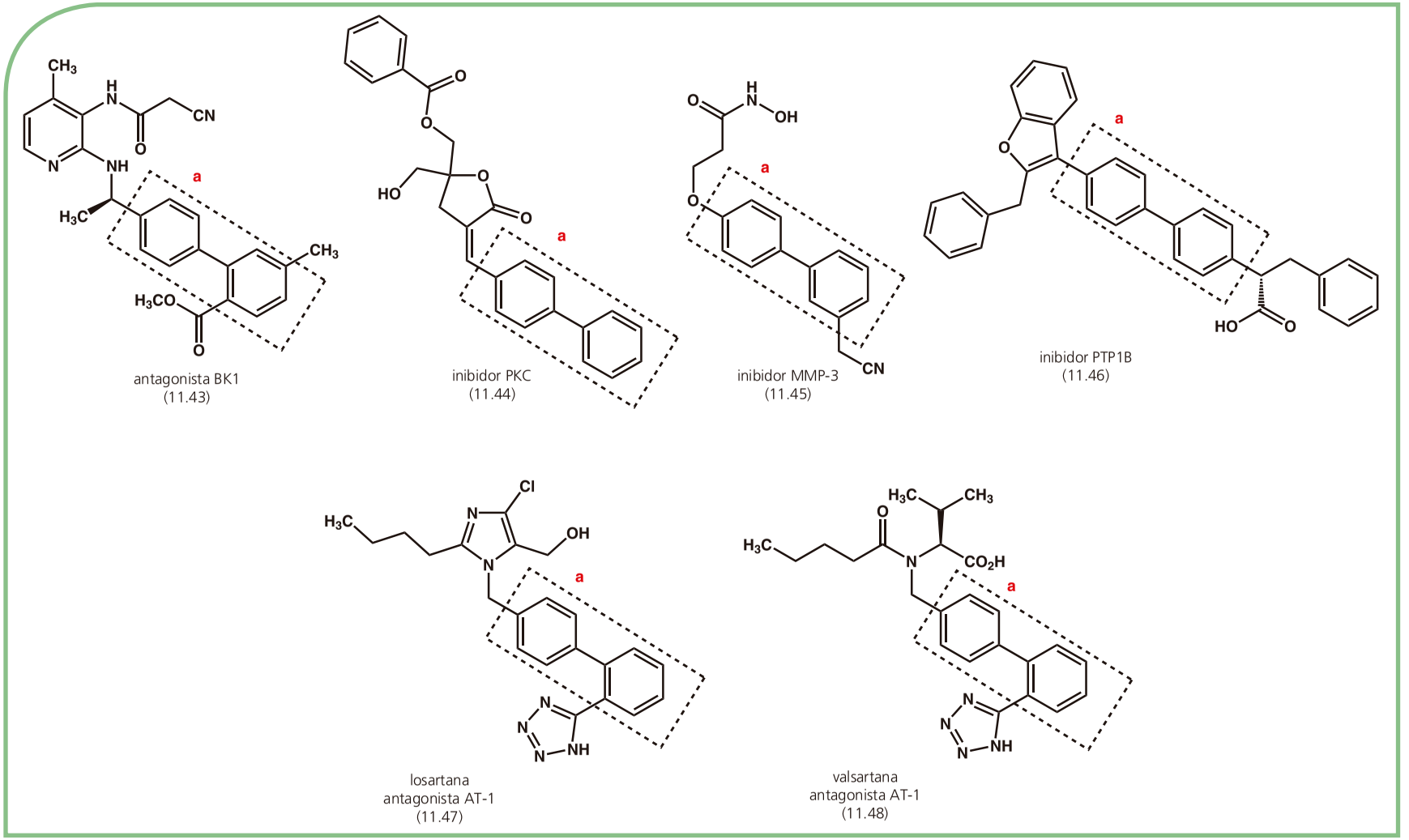


FIGURA **11.13** ▶ ESTRUTURAS PRIVILEGIADAS DA CLASSE DOS DERIVADOS BIFENÍLICOS (DESTACADOS NOS RETÂNGULOS), OBSERVANDO-SE VARIEDADE DE SEUS ALVOS FARMACOLÓGICOS.

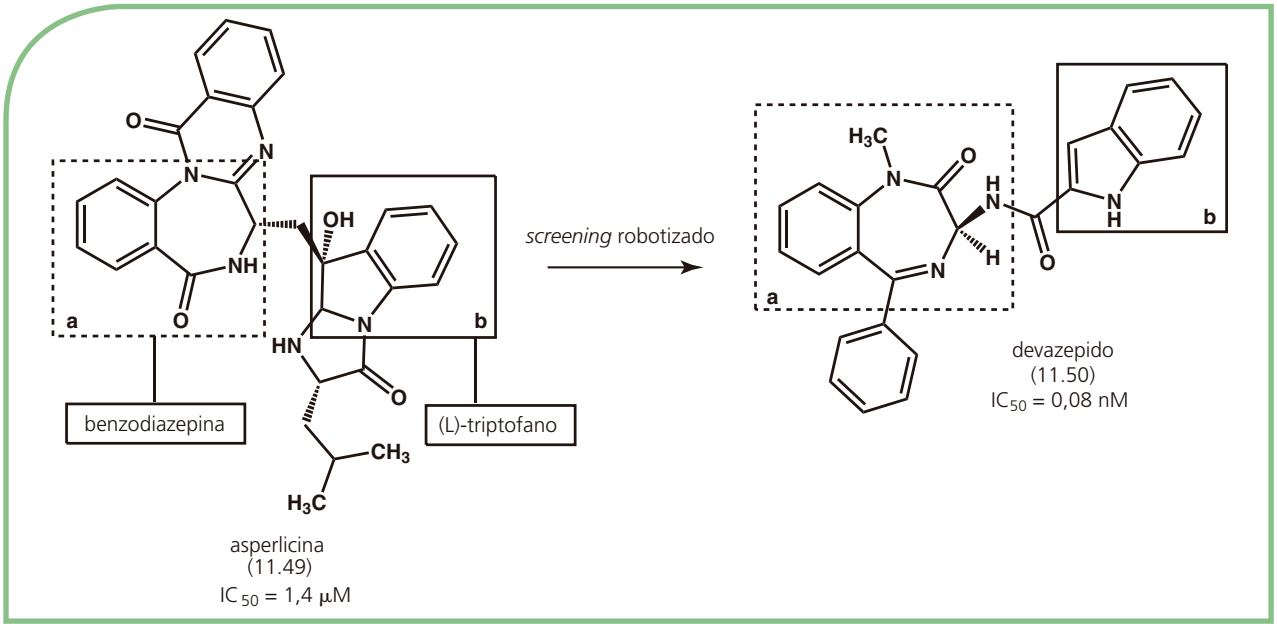


FIGURA 11.14 ▶ DESENVOLVIMENTO DO DEVAZEPIDO (11.50) EMPREGANDO A ESTRATÉGIA DE *SCREENING* ROBOTIZADO A PARTIR DA ASPERLICINA (11.49).

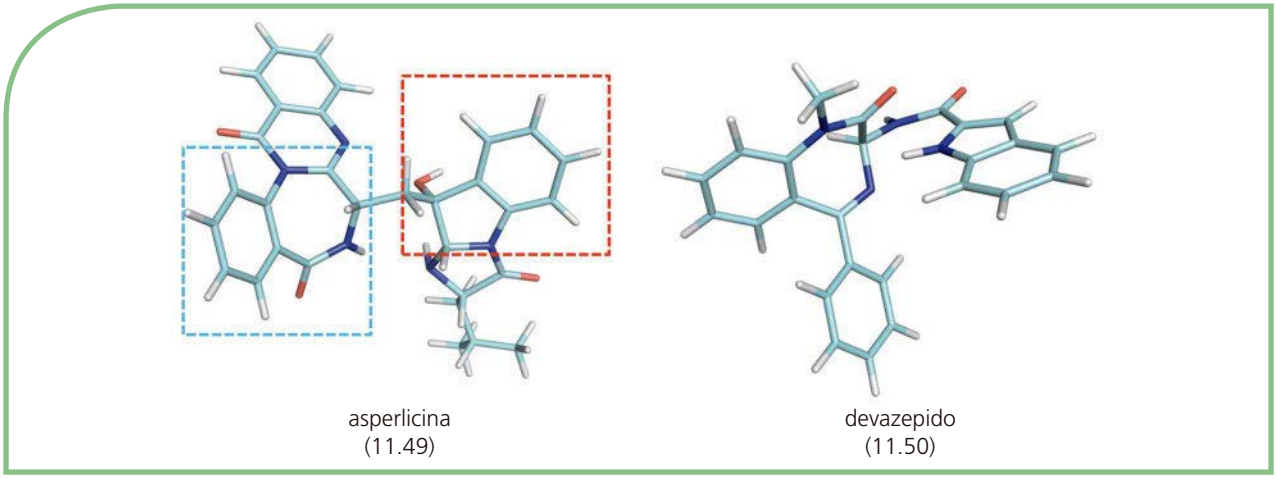
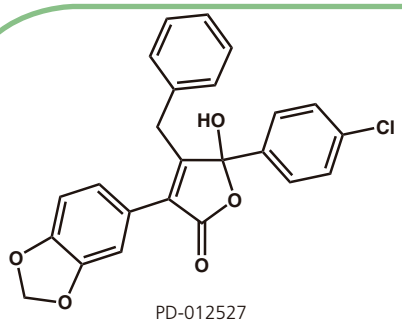


FIGURA 11.15 ▶ VISÃO TRIDIMENSIONAL DA ASPERLICINA (11.49, À ESQUERDA), DESTACANDO EM VERMELHO A SUBUNIDADE IDENTIFICADA COMO SIMILAR AO RESÍDUO "TRIPTOFANO" E EM AZUL A SUBUNIDADE ESTRUTURAL RELATIVA AO NÚCLEO BENZODIAZEPÍNICO; À DIREITA A ESTRUTURA DO DEVAZEPIDO (11.50).

cou em termos de afinidade o composto 11.53a, visto os resultados de *docking* virtual sobre uma série de sítios de reconhecimento molecular, envolvendo o ATP, de diferentes TKs. Este fragmento 11.53a estava presente em menos de 15 patentes envolvendo quinases e foi aquele que forneceu o melhor resultado em termos de afinidade, sendo portanto, objeto de experimentos dirigidos à cocristalização com a KDR-quinase. Os resultados obtidos destes estudos de cristalografia de raios X permitiram a identificação de um novo padrão molecular 11.54, para posteriores modificações moleculares. Introduzindo novas funcionalidades, orientadas por modelos virtuais, especialmente grupos aceptores/doadores-H no anel tiofênico do sistema aromático, foi possível obter o composto 11.55 com IC_{50} = 23 μM sobre KDR quinase. A partir de 11.55, foi preparada uma quimioteca de 95 compostos tieno-pirazólicos variando-se os substituintes R_1,

R_2, R_3 (Figura 11.17), chegando-se a atingir a escala de 1μM em termos de inibição da KDR-quinase, exemplificado pelo derivado tieno-pirazólico (11.56, Figura 11.17).



PD-012527
(11.51)

FIGURA **11.16** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO PD-012527 (11.51), ANTAGONISTA DOS RECEPTORES ET_A.

A DESCOBERTA DO IMATINIBE, PIONEIRO DOS INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE (TK)

A descoberta do imatinibe (11.57, Gleevec®)[72,73] (Figura 11.18), fármaco com indicação anticâncer que atua como inibidor de tirosina quinase (TK), representou fantástica inovação terapêutica, recebendo indicação para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). Este tipo de câncer relacionado à medula provoca uma desordem acentuada nas células sanguíneas, com subsequente mudança do DNA das células da medula, o que geralmente exige tratamento através de transplantes. Poucos são os recursos quimioterápicos para a LMC, como o emprego intravenoso de Ara-C e interferon e, por via oral, o tratamento com hidroxiureia. A descoberta do imatinibe (11.57, Gleevec®), pela Novartis, em 2001, revolucionou o tratamento deste tipo de câncer e ilustrou de forma relevante o sucesso do emprego de técnicas hifenadas modernas, por exemplo, *CombChem-HTS*.

O imatinibe (11.57, Figura 11.18)[72,73] é um inibidor de tirosina quinase (TK)[74,75] e foi o primeiro fármaco a ser desenvolvido com este mecanismo de ação, representando, portanto, uma autêntica inovação terapêutica, aprovado pelo FDA, em 2001.

Os inibidores de TK encontram-se entre os fármacos que atuam sobre as proteínas-quinases (PKs); estas enzimas modulam diversos mensageiros celulares que ativam a expressão de diversas proteínas por meio de fosforilação, utilizando o ATP (Figura 11.19). A contrapartida celular da ação das PKs está na ação das proteínas-fosfatases (PFs), isoenzimas responsáveis pela defosforilação de proteínas específicas atuando como moduladores da atividade celular (Figura 11.19). Muitas células empregam este tipo de mecanismo *yin-yang* de PKs-PFs para sua regulação.

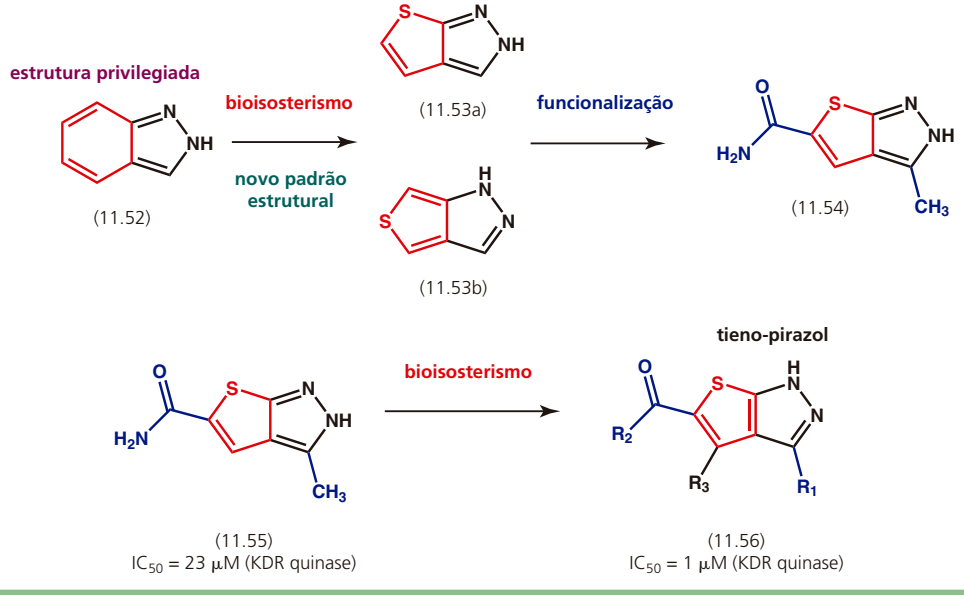
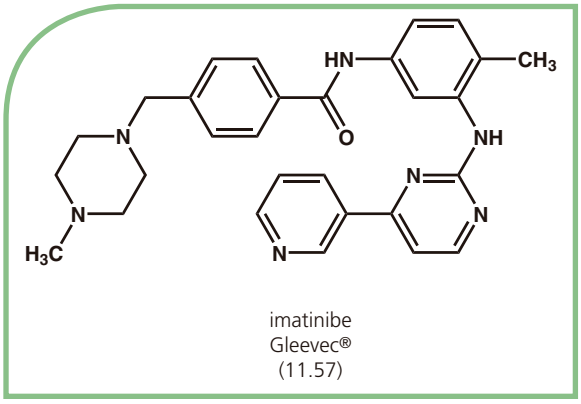


FIGURA **11.17** ▶ IDENTIFICAÇÃO DE NOVO PADRÃO ESTRUTURAL **11.55** INIBIDOR DE KDRK-QUINASE, A PARTIR DO CONCEITO DE ESTRUTURA PRIVILEGIADA.
Fonte: Adaptada de Akritopoulou-Zanze e Hajduk.[71]



imatinibe
Gleevec®
(11.57)

FIGURA **11.18** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO IMATINIBE (11.57), INIBIDOR DE TKS.

Existem aproximadamente 500 PKs nos seres humanos,[76] em contraste com as PFs, que são bem menos numerosas, e seus inibidores (PK-i) encontram aplicação terapêutica para o tratamento de quadros inflamatórios crônicos, diabetes e diferentes tipos de câncer (p. ex. LMC), sendo geralmente capazes de mimetizar o substrato ATP, apresentando uma superfície molecular planar representada por fragmentos aromáticos.

Esta classe de enzimas é dividida de acordo com o resíduo de aminoácido que é fosforilado no processo biocatalítico. Consequentemente, existem as famílias de tirosina quinases (TKs) e de serina/treonina quinases (STKs), sendo as primeiras particularmente responsáveis pelo crescimento de diferentes tipos celulares. O imatinibe (11.57) é um TK-i que compete pelo sítio de reconhecimento molecular do ATP, bloqueando o acesso deste cofator.

A descoberta do imatinibe (11.57) se inicia quando Nicholas Lindon, na Ciba-Geigy (atual Novartis), começou a explorar quimiotecas de diarilaminas por HTS para identificar ligantes de quinases. Ele identificou, nestes estudos, o derivado fenilamino-pirimidina 11.60 que mimetizava o fragmento purínico do ATP (Figura 11.20).[72] Este *hit* apresentou uma inibição de PKC-α IC_{50} = 1 μM e não se mostrou ativo sobre a ABL (TK não natural) nem sobre uma quinase do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR). Estes resultados motivaram a construção de uma quimioteca com 300 análogos, empregando-se a química combinatória, sendo possível observar para o derivado com um grupamento metila em C-6 do anel fenílico (p. ex., 11.63) a perda da atividade PKC-α inibi-

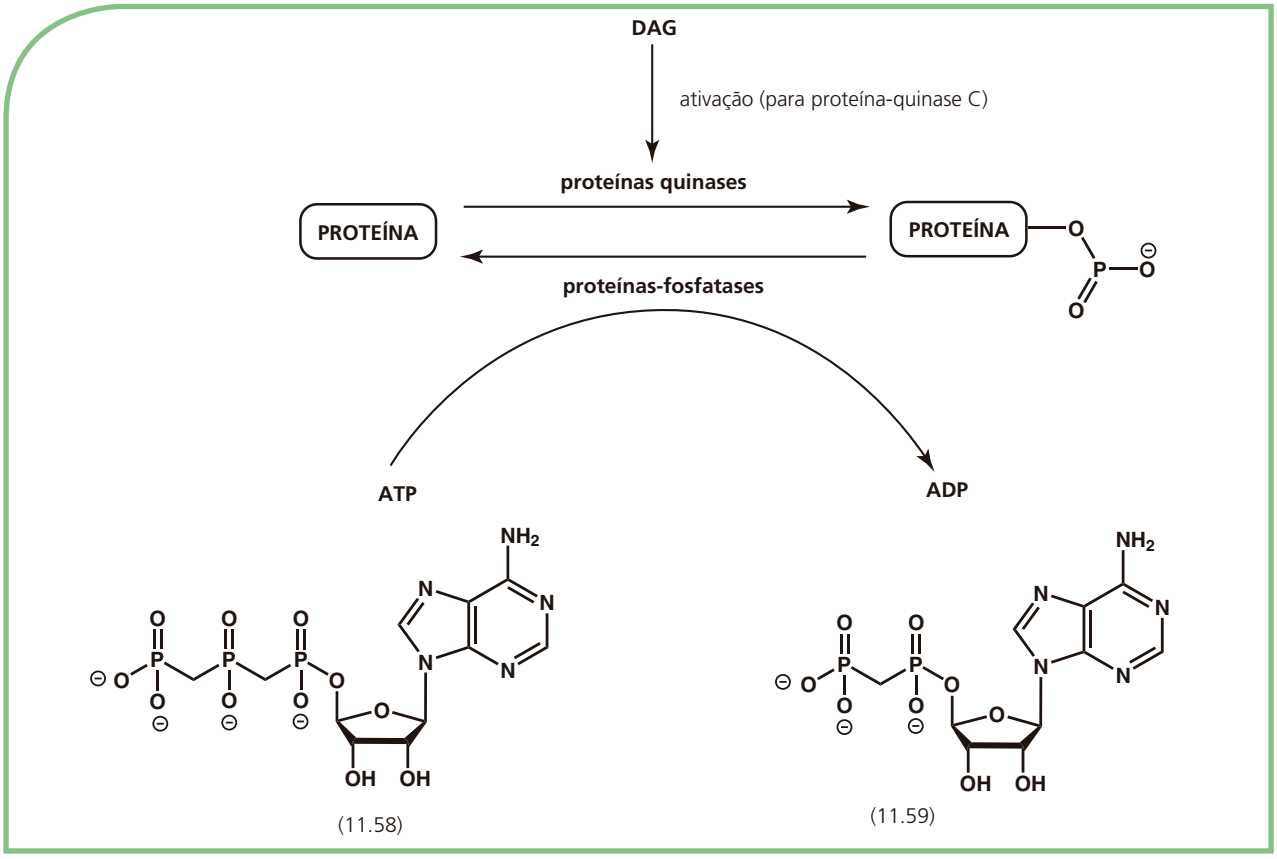


FIGURA **11.19** ▶ ESQUEMA DE REGULAÇÃO ENZIMÁTICA POR AÇÃO DE PROTEÍNAS QUINASES (PKS) E PROTEÍNAS-FOSFATASES (PFS).

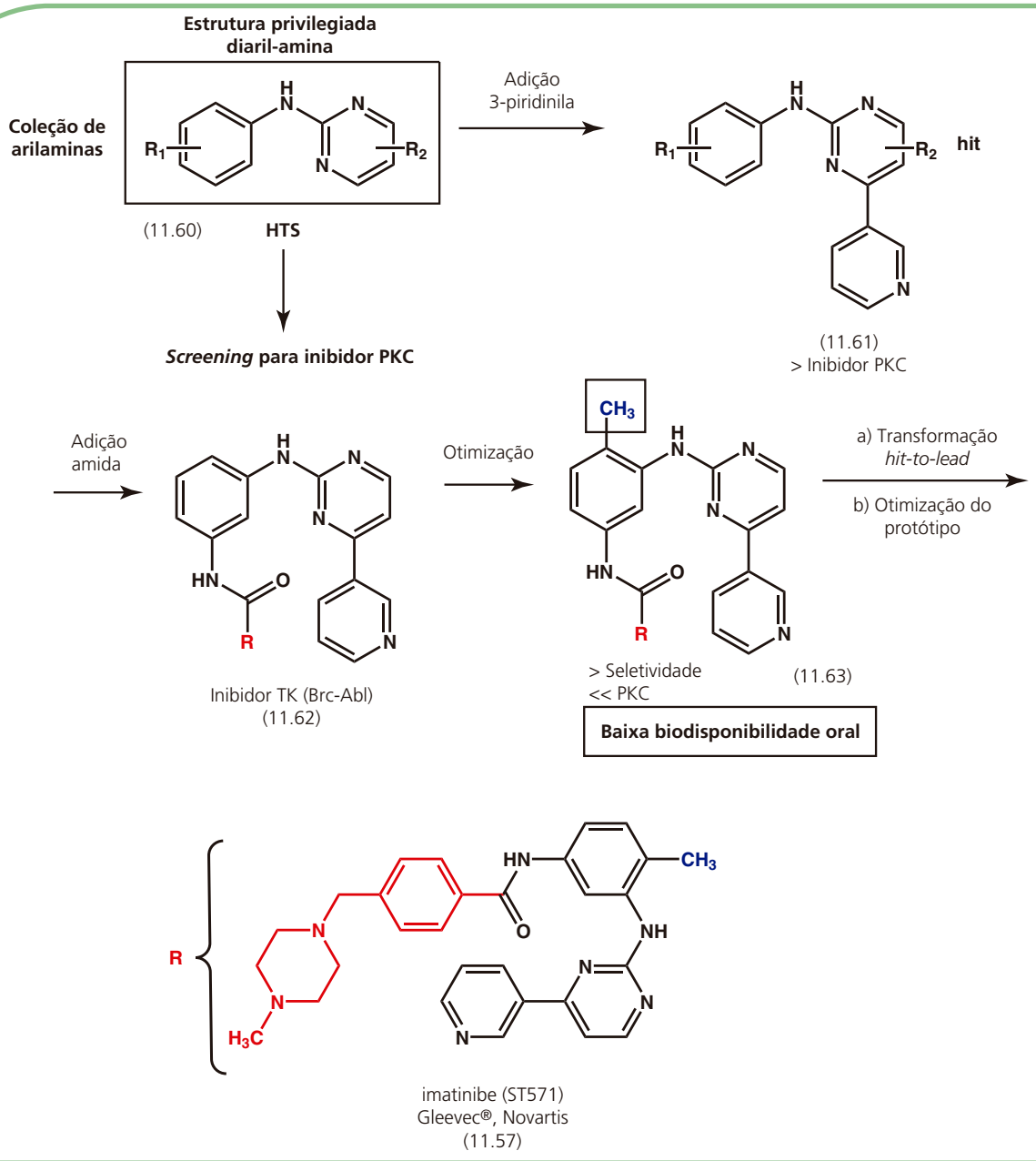


FIGURA 11.20 ▶ GÊNESE ESTRUTURAL DO IMATINIBE (11.57) UTILIZANDO HTS A PARTIR DO FRAGMENTO MOLECULAR FENILAMINO-PIRIMIDINA 11.60.

dora. Entre os análogos mais ativos em bioensaios de HTS contra BCR-ABL-tirosina quinase (BCR-ABL), quinase obtida a partir do cromossomo que é o marcador da LMC, denominado cromosomo Filadélfia, identificou-se o composto 11.63, precursor do imatinibe (11.57), que representou importante inovação terapêutica para o tratamento do câncer. Este fármaco, desenvolvido e lançado em tempo recorde, foi uma descoberta resultante da parceria da Novartis com laboratórios de pesquisa universitários (p. ex., Oregon Health and Science University, EUA), exemplificando a importância da colaboração entre a empresa farmacêutica descobridora de fármacos e os pesquisadores da universidade.

Outros inibidores de quinases surgidos após a descoberta do imatinibe (11.57), atuando como inibidores multiquinases, são o gefitinibe (11.64, Iressa®),[77] o lapatinibe (11.65, GSK)[78]

e o erlotinibe (11.66, OSI774, Tacerva®),[79] todos membros da classe dos derivados amino-quinazolínicos funcionalizados (Figura 11.21). Os últimos dois compostos quando analisados por cristalografia de raios X com o sítio do ATP da EGFR TK indicaram que, embora pertençam a um mesmo quimiotipo de inibidores, adotam conformações bioativas distintas.

Outro representante da classe dos tinibes, lançado mais recentemente como inibidor de PKs, é o sorafenibe (11.67, Nexavar®), que atua ao nível da Raf1 quinase.[25] Este fármaco foi descoberto nos laboratórios da Bayer, Alemanha, a partir de *screening* por HTS de uma quimioteca combinatorial de cerca de mil derivados bis-aril-ureídicos frente Raf1 quinase. Este bioensaio identificou como *hit* o derivado *tert*-butiltiofeno 11.69**,** que apresentou IC_{50} de 17 μM frente à quinase. A atividade desta classe de derivados *tert*-butiltiofênicos foi melhorada em 10 vezes, pela simples introdução de um grupamento *para*-metila no anel fenílico terminal levando ao composto 11.68 (Figura 11.22). Subsequente troca bioisostérica do anel tiofênico de 11.68 por um anel isoxazólico conduziu ao derivado 11.69 (Figura 11.22), mantendo-se o substituinte *tert*-butila em C-5, com simultânea introdução de um grupo fenil-éter terminal, de maneira a aumentar as propriedades hidrofóbicas do término da molécula. Estas modificações potencializaram a atividade anti-Raf1 quinase, levando ao derivado que apresenta um anel piridínico termi-

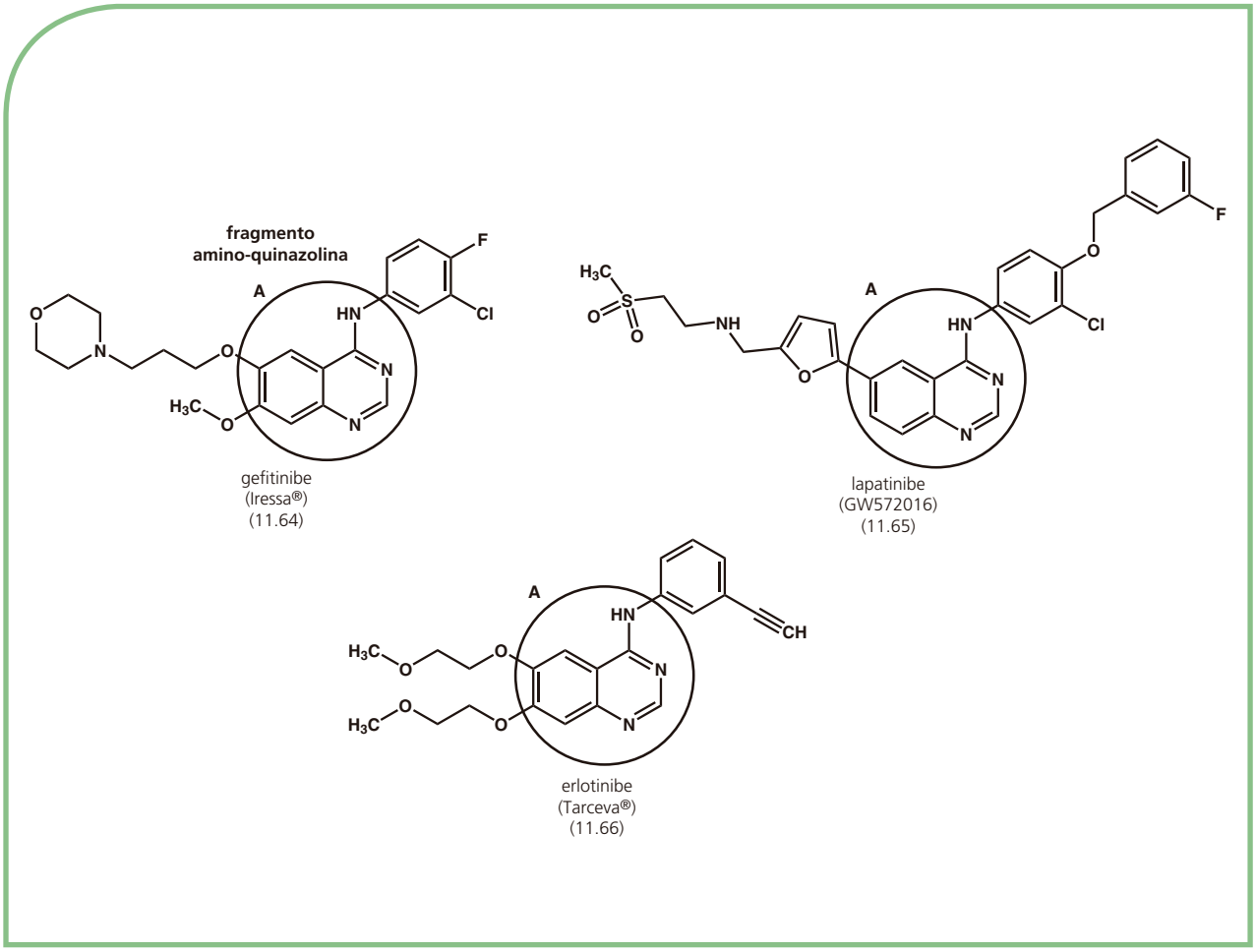


FIGURA **11.21** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS FÁRMACOS GEFITINIBE (11.64), LAPATINIBE (11.65) E ERLOTINIBE (11.66), INIBIDORES DE TKS.

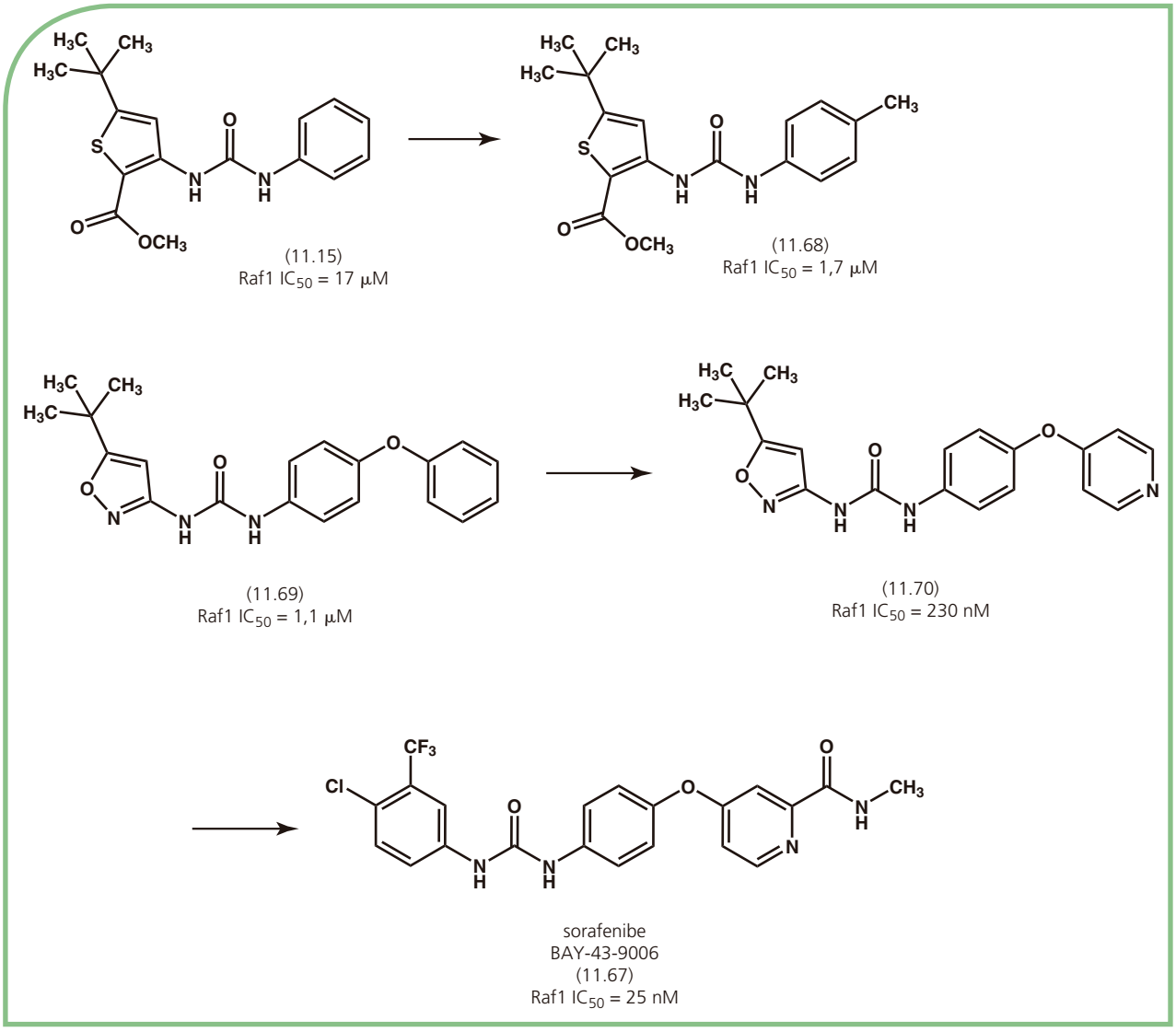


FIGURA 11.22 ▶ GÊNESE DO SORAFENIBE (11.67, NEXAVAR®) A PARTIR DO *HIT* 11.68.

nal (11.70), que teve atividade de 230 nM, superior ao precursor 11.69, e melhor solubilidade em água, pela presença do átomo de nitrogênio distal. Esta substância mostrou-se ativa por via oral em ratos e foi a precursora do sorafenibe (11.67, Nexavar®), que apresentou IC_{50} de 25 nM para a Raf1 quinase. Estudos das interações de 11.67 com seu sítio receptor por cristalografia de raios X evidenciaram que a subunidade piridínica terminal ocupa o sítio destinado à adenina do ATP, cofator enzimático. A subunidade lipofílica triflúormetilfenila de 11.67 interage fortemente com a bolsa hidrofóbica da enzima enquanto a unidade espaçadora ureia interage através duas ligações-H, cruciais para a eficácia da inibição observada para o sorafenibe (11.67) sobre a Raf1 quinase. Este novo fármaco anticâncer é o primeiro inibidor oral multiquinase, tendo como alvo as quinases serina/treonina e o receptor de tirosina, tanto na célula tumoral quanto na vasculatura tumoral.[80]

INIBIDOR DE TIROSINA QUINASES IDENTIFICADO NO LASSBio, UFRJ

Recentemente, foi descrito o composto 4-(3-bromoanilino)-6,7-dimetoxiquinazolina 11.71 (PD153035, Figura 11.23),[81] com padrão de substituição mais simples do que o gefitinibe (11.64, Figura 11.21) e ativo sobre EGFR-TK, com importantes propriedades antiproliferativas. A partir deste composto, Abouzid e Shouman,[82] da Universidade Ain Shams, Cairo, Egito, descreveram o derivado 11.73 (Figura 11.23) que acumula o padrão 4-arilaminoquinazolínico (11.74, **A**+**B**, Figura 11.23) com o fragmento molecular terminal de propriedades doadoras/aceptoras-H representado pela função sulfonamida aromática, equivalente ao padrão terminal do tivozanibe (11.72) representado pela unidade estrutural ureída-isoxazólica. Esta substância 11.73 desenvolvida por Abouzid foi ativa sobre VEGFR-TK.

A partir destes resultados, descritos na literatura, pesquisadores do LASSBio da UFRJ, em colaboração com a Universidade de Tübingen, Alemanha, desenharam o padrão molecular representado por 11.74, no qual as subunidades **A**, **B** e **C** de 11.72 e 11.73 possam estar contempladas. Elegendo como grupamento espaçador das su-

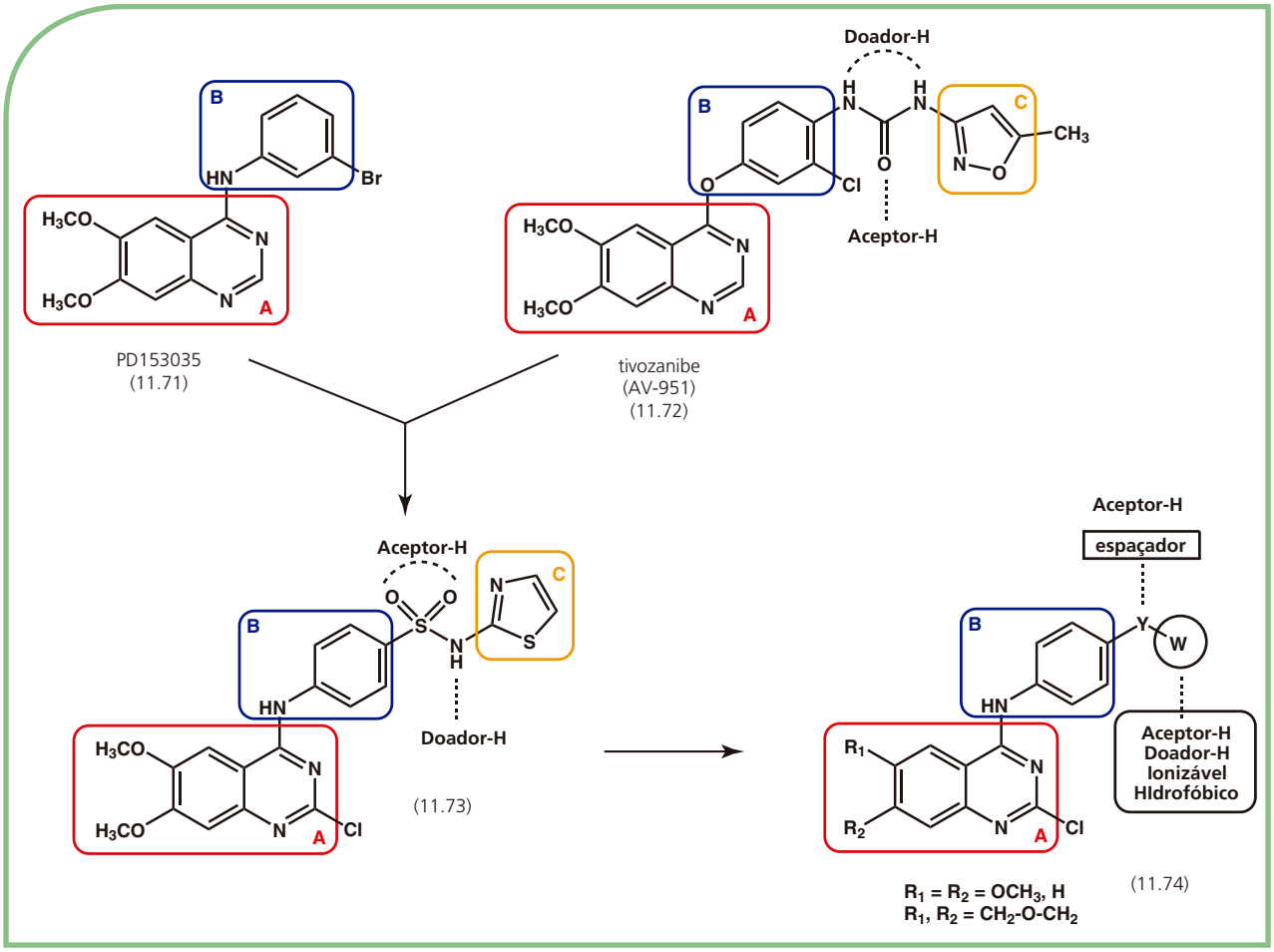
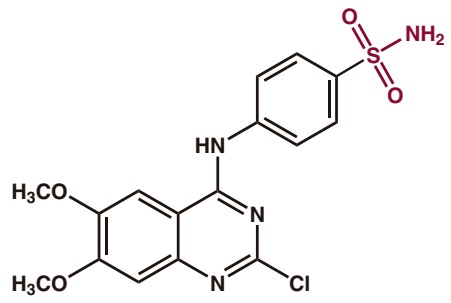


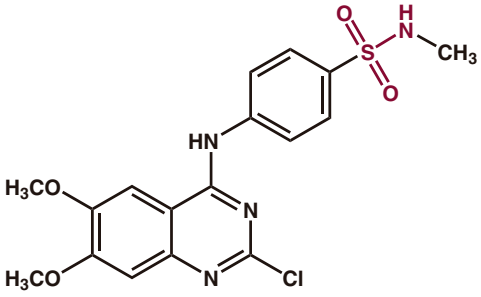
FIGURA **11.23** ▶ NOVOS DERIVADOS **11.75** PLANEJADOS NO LASSBio/UFRJ, COMO INIBIDORES DE TIROSINA QUINASES.

bunidades **B** e **C** a função sulfonamida de 11.73, equivalendo à unidade ureídica do tivozanibe (11.72), com propriedades aceptoras-doadoras-H, e o substituinte hidrofóbico **C** o anel 2-tiazolíco de 11.73, com variações na natureza dos substituintes $\mathbf{R_1}$ e $\mathbf{R_2}$ em **A**, obtiveram 10 novos compostos de estrutura geral 11.74 (Figura 11.23). Os compostos desenhados foram avaliados *in silico*, sobre os alvos eleitos, empregando-se técnicas de ancoramento molecular que anteciparam a real possibilidade de reconhecimento molecular, autorizando suas sínteses.[83] Após completa caracterização estrutural destes novos candidatos sintéticos, os mesmos foram avaliados sobre os alvos eleitos, empregando-se técnicas de *binding* que identificaram três compostos mais ativos, a saber: 11.75, 11.76 e 11.77, em ambos os alvos desejados, isto é, VGFR e EGFR, com valores de IC_{50} próximos, conforme ilustrado na Figura 11.24. Isto caracterizou um perfil de atividade inibidora multiquinase, atraente como candidato a eventual fármaco oncológico.

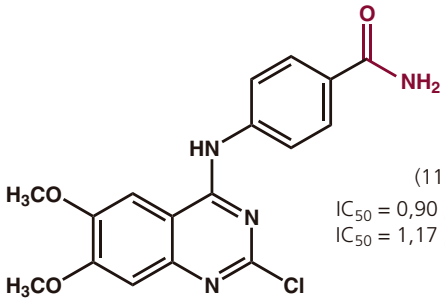
Inúmeros são os inibidores de TK disponíveis no mercado, com várias indicações para o tratamento de diversos tipos de câncer e significativos efeitos terapêuticos, como dasatinibe (11.78), nilotinibe (11.79), vermurafenibe (11.80), crizotinibe (11.81), pazopanibe (11.82), valdetinibe (11.83), axitinibe (11.84), bosutinibe (11.85), regorafenibe (11.86), lenvatinibe (11.87), toceranibe (11.88), cabozantinibe (11.89), afatinibe (11.90) e dabratinibe (11.91) (Figuras 11.25 e 11.26).[84]



(11.75)
IC_{50} = 2,37 μM (EGFR)
IC_{50} = 1,02 μM (VEGFR)



(11.76)
IC_{50} = 1,63 μM (EGFR)
IC_{50} = 0,85 μM (VEGFR)



(11.77)
IC_{50} = 0,90 μM (EGFR)
IC_{50} = 1,17 μM (VEGFR)

FIGURA **11.24** ▶ DERIVADOS 4-AMINOQUINOXALÍNICOS **11.76**, **11.77** E **11.78**, ATIVOS SOBRE EGFR E VEGFR.

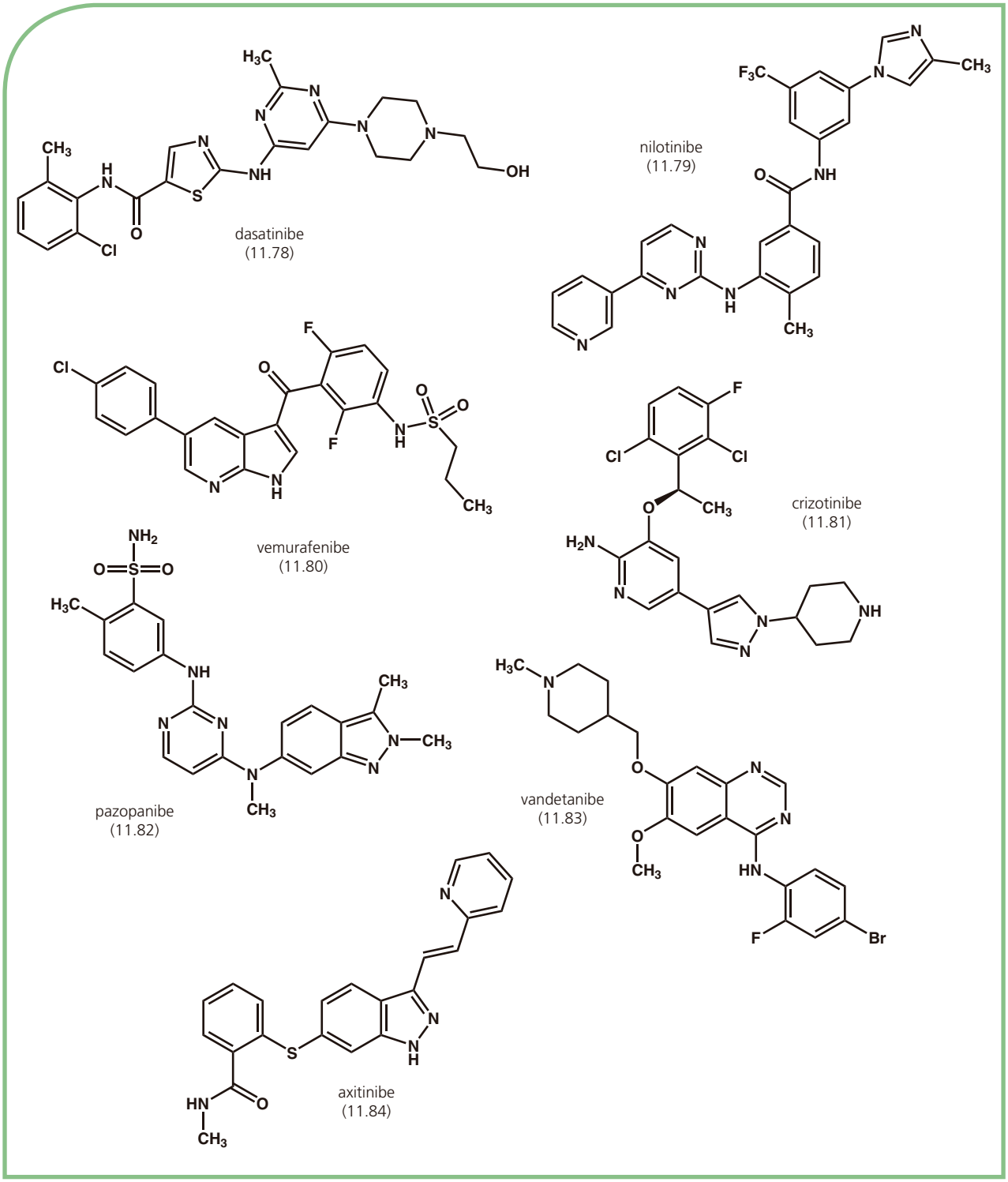
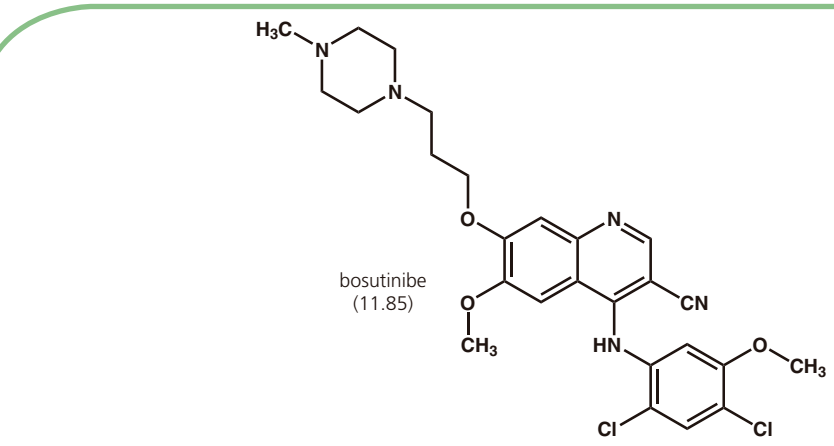
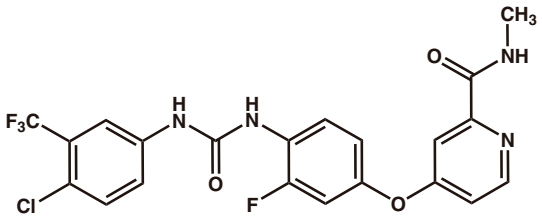


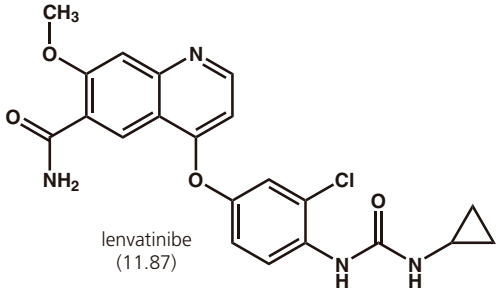
FIGURA **11.25** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DE FÁRMACOS DA CLASSE DOS TINIBES, INIBIDORES DE TKS (P. EX. 11.78-11.84).



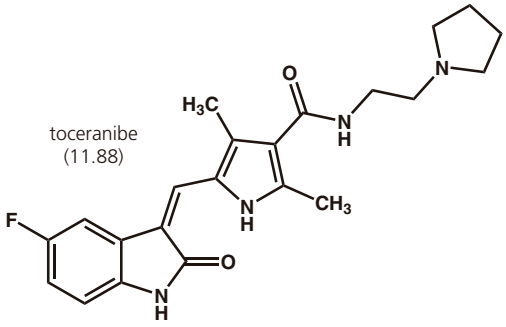
bosutinibe
(11.85)



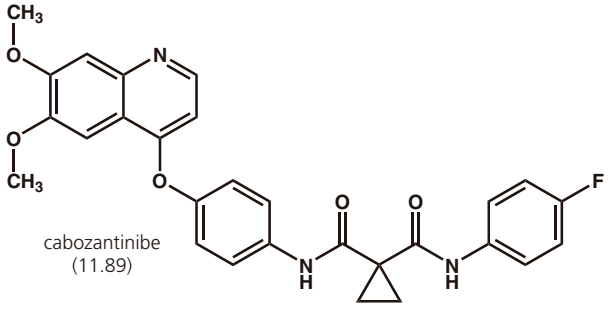
regorafenibe
(11.86)



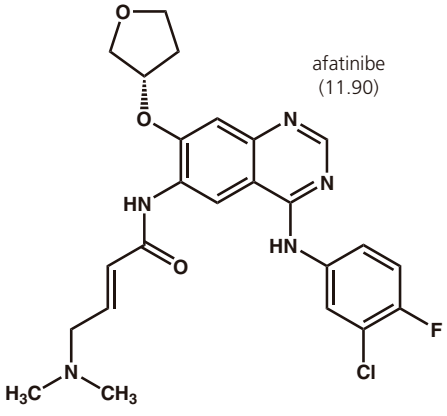
lenvatinibe
(11.87)



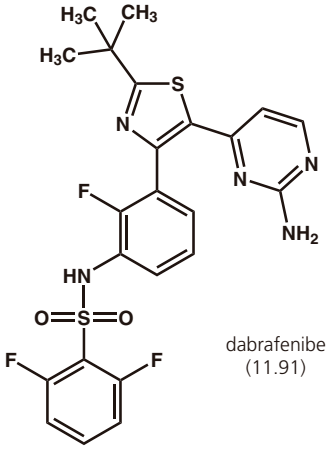
toceranibe
(11.88)



cabozantinibe
(11.89)



afatinibe
(11.90)



dabrafenibe
(11.91)

FIGURA **11.26** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DE FÁRMACOS DA CLASSE DOS TINIBES, INIBIDORES DE TKS (P. EX. 11.85-11.91).

REFERÊNCIAS

1. Drews J, Ryser S. Drug development: the role of innovation in drug development. Nat Biotechnol. 1997;15:1318-9.

2. Imming P, Sinning C, Meyer A. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(10):821-34.

3. Terstappen GC, Reggiani A. In silico research in drug discovery. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(1):23-6.

4. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? Nat Rev Drug Discov. 2006;5(12):993-6.

5. Davis AM, Keeling DJ, Steele J, Tomkinson NP, Tinker AC. Componentes of successful lead generatiom. Curr Top Med Chem. 2005;5(4):421-39.

6. Macarron R. Critical review of the role of HTS in drug discovery. Drug Discov Today. 2006;11(7-8):277-9.

7. Rankovic Z, Jamieson C, Morphy R. High throughput screening approach to lead discovery. In: Rankovic Z, Morphy R, editors. Lead generation approaches in drug discovery. Roboken: John Wiley; c2010. p. 21-71.

8. Mullard A. 2012 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:87-90.

9. Appleton T. Combinatorial chemistry and HTS: feeding a voracious process. Drug Discov Today. 1999;4(9):398-400.

10. Wölcke J, Ullmann D. Miniaturized HTS technologies: uHTS. Drug Discov Today. 2001;6(12):637-46.

11. Keseru GM, Makara GM. Hit discovery and hit-to-lead approaches. Drug Discov Today. 2006;11(15-16):741-8.

12. Gillespie P, Goodnow Jr RA. Hit-to-lead process in drug discovery. Annu Rep Med Chem. 2004;39:293-304.

13. Baxter A, Cooper A, Kinchin E, Moakes K, Unitt J, Wallace A. Hit to lead studies: the discovery of potente orally bioavailable thiazolopyrimidine CXCR2 receptor antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2006;16(4):960-3.

14. Wenlock MC, Austin RP, Barton P, Davis AM, Leeson PD. A comparison of physiochemical property profiles of development and marketed oral drugs. J Med Chem. 2003;46(7):1250-6.

15. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computacional approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev. 1997;23(1-3):3-25.

16. Breinbauer R, Manger M, Scheck M, Waldmann H. Natural product guided compound library development. Curr Med Chem. 2002;9(23):2129-45.

17. Kleymann G, Fischer R, Betz UA, Hendrix M, Bender W, Schneider U, et al. New helicase- primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. Nat Med. 2002;8(4):392-8.

18. Graziani G, Battaini F, Zhang J. PARP-1 inhibition to treat cancer, ischemia, inflammation. Pharmacol Res. 2005;52(1):1-4.

19. Loh VM Jr, Cockcroft XL, Dillon KJ, Dixon L, Drzewiecki J, Eversley PJ, et al. Phthalazinones. Part 1: the design and synthesis of a novel series of potent inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase. Bioorg Med Chem Lett. 2005;15(9):2235-8.

20. Cockcroft XL, Dillon KJ, Dixon L, Drzewiecki J, Kerrigan F, Loh VM Jr, et al. Phthalazinones 2: optimisation and synthesis of novel potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Bioorg Med Chem Lett. 2006;16(4):1040-4.

21. Zhang HZ, Drewe J, Tseng B, Kasibhatla S, Cai SX. Discovery and SAR of indole-2-carboxylic acid benzylidene-hydrazides as a new series of potent apoptosis inducers using a cell-based HTS assay. Bioorg Med Chem. 2004;12(13):3649-55.

22. Stennicke HR, Ryan CA, Salvesen GS. Reprieval from execution: the molecular basis of caspase inhibition. Trends Biochem Sci. 2002;27(2):94-101.

23. Chen YH, Zhang YH, Zhang HJ, Liu DZ, Gu M, Li JY, et al. Design, synthesis and biological evaluation of isoquinoline-1,3,4-trione derivatives as potent caspase-3 inhibitors. J Med Chem. 2006;49(5):1613-23.

24. Houston JG, Banks MN, Binnie A, Brenner S, O'Connell J, Petrillo EW. Case study: impact of technology investment on lead discovery at Bristol–Myers Squibb, 1998–2006. Drug Discov Today. 2008;13(1-2):44-51.

25. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(10):835-44.

26. Kuritzkes D, Kar S, Kirkpatrick P. Maraviroc. Nat Rev Drug Discov. 2008;7:15-6.

27. Miranda AS, Avila CM, Silva FC, Lopes RO. Maraviroque: uma inovação terapêutica para o tratamento da AIDS. Revista Virtual de Química. 2010;2(2):130-9.

28. Thornberry NA, Weber AE. Discovery of JANUVIA (Sitagliptin), a selective dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type2 diabetes. Curr Top Med Chem. 2007;7(6):557-68.

29. Hajduk PJ. Fragment-based drug design: how big is too big? J Med Chem. 2006;49(24):6972-6.

30. Hajduk PJ, Greer J. A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(3):211-9.

31. Shuker SB, Hajduk PJ, Meadows RP, Fesik SW. Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. Science. 1996;274(5292):1531-4.

32. Jencks WP. On the attribution and additivity of binding energies. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78(7):4046-50.

33. Murray CW, Verdonk ML. The consequences of translational and rotational entropy lost by small molecules on binding to proteins. J Comput Aided Mol Des. 2002;16(10):741-53.

34. Hopkins AL, Groom CR, Alex A. Ligand efficiency: a useful metric for lead selection. Drug Discov Today. 2004;9(10):430-1.

35. Abad-Zapatero C, Metz JT. Ligand efficiency indices as guideposts for drug discovery. Drug Discov Today. 2005;10(7):464-9.

36. Siegal G, Ab E, Schultz J. Integration of fragment screening and library design. Drug Discov Today. 2007;12(23-24):1032-9.

37. Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. Drug Discov Today Technol. 2004;1(4):337-41.

38. Congreve M, Carr R, Murray C, Jhoti H. A 'rule o three' for fragment-based lead discovery? Drug Discov Today. 2003;8(19):876-7.

39. Jhoti H, Williams G, Rees DC, Murray CW. The 'rule of three' for fragment-based drug discovery: where are we now? Nat Rev Drug Discov. 2013;12(8):644-5.

40. Boehm HJ, Boehringer M, Bur D, Gmuender H, Huber W, Klaus W, et al. Novel inhibitors of DNA gyrase: 3D structure based biased needle screening, hit validation by biophysical methods, and 3D guided optimization. A promising alternative to random screening. J Med Chem. 2000;43(14):2664-74.

41. Rosenstock J, Zinman B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007;14(2):98-107.

42. Edmondson SD, Mastracchio A, Mathvink RJ, He J, Harper B, Park YJ, et al. (2S,3S)-3-Amino-4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethyl-4-oxo-2-(4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pyridin-6-ylphenyl)butanamide: a selective r-amino amide dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. J Med Chem. 2006;49(12):3614-27.

43. Rasmussen HB, Branner S, Wiberg FC, Wagtmann N. Crystal structure of human dipeptidyl peptidase IV/CD26 in complex with a substrate analog. Nat Struct Biol. 2003;10(1):19-25.

44. Congreve M, Aharony D, Albert J, Callaghan O, Campbell J, Carr RA, et al. Application of fragment screening by X-ray crystallography to the discovery of aminopyridines as inhibitors of beta-secretase. J Med Chem. 2007;50(6):1124-32.

45. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science. 1999;286(5440):735-41.

46. Butini S, Brogi S, Novellino E, Campiani G, Ghosh AK, Brindisi M, et al. The structural evolution of beta-secretase inhibitors: a focus on the development of small-molecule inhibitors. Curr Top Med Chem. 2013;13(15):1787-807.

47. Murray CW, Callaghan O, Chessari G, Cleasby A, Congreve M, Frederickson M, et al. Application of fragment screening by X-ray crystallography to beta-secretase. J Med Chem. 2007;50(6):1116-23.

48. Yu W, Xiao H, Lin J, Li C. Discovery of novel STAT3 small molecule inhibitors via in silico site-directed fragment-based drug design. J Med Chem. 2013;56(11):4402-12.

49. Alex AA, Flocco MM. Fragment-based drug discovery: what has it achieved so far? Curr Top Med Chem. 2007;7(16):1544-67.

50. Congreve M, Chessari G, Tisi D, Woodhead AJ. Recent developments in fragment-based drug discovery. J Med Chem. 2008;51(13):3661-80.

51. Chessari G, Woodhead AJ. From fragment to clinical candidate: a historical perspective. Drug Discov Today. 2009;14(13-14):668-75.

52. Gill AL, Frederickson M, Cleasby A, Woodhead SJ, Carr MG, Woodhead AJ, et al. Identification of novel p38alpha MAP kinase inhibitors using fragment-based lead generation. J Med Chem. 2005;48(2):414-26.

53. Albert JS. Fragment-based lead discovery. In: Rankovic Z, Morphy R, editors. Lead generation approaches in drug discovery. Roboken: John Wiley; c2010. p. 105-39.

54. DeSimone RW, Currie KS, Mitchell SA, Darrow JW, Pippin DA. Privileged structures: applications in drug discovery. Comb Chem High Throughput Screen. 2004;7(5):473-94.

55. Schnur DM, Hermsmeier MA, Tebben AJ. Are Target-family-privileged substructures truly privileged? J Med Chem. 2006;49(6):2000-9.

56. Evans BE, Rittle KE, Bock MG, DiPardo RM, Freidinger RM, Whitter WL, et al. Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. J Med Chem. 1988;31(12):2235-46.

57. Patchett AA, Nargund RP. Privileged structures: an update. Annu Rep Med Chem. 2000;35:289-98.

58. Duarte CD, Barreiro EJ, Fraga CA. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. Mini Rev Med Chem. 2007;7(11):1108-19.

59. de Sá Alves FR, Barreiro EJ, Fraga CA. From nature to drug discovery: the indole scaffold as a 'privileged structure'. Mini Rev Med Chem. 2009;9(7):782-93.

60. Mason JS, Morize I, Menard PR, Cheney DL, Hulme C, Labaudiniere RF. New 4-point pharmacophore method for molecular similarity and diversity applications: overview of the method and applications, including a novel approach to the design of combinatorial libraries containing privileged substructures. J Med Chem. 1999;42(17):3251-64.

61. Kuduk SD, Ng C, Feng DM, Wai JM, Chang RS, Harrell CM, et al. 2,3-Diaminopyridine bradykinin B1 receptor antagonists. J Med Chem. 2004;47(26):6439-42.

62. Duan D, Lewin NE, Sigano DM, Blumberg PM, Marquez VE. Conformationally constrained analogues of diacylglycerol. 21. A solid-phase method of synthesis of diacylglycerol lactones as a prelude to a combinatorial approach for the synthesis of protein kinase c isozyme-specific ligands. J Med Chem. 2004;47(12):3248-54.

63. Erlanson DA, McDowell RS, O'Brien T. Fragment-based drug discovery. J Med Chem. 2004;47(14):3463-82.

64. Malamas MS, Sredy J, Moxham C, Katz A, Xu W, McDevitt R, et al. Novel benzofuran and benzothiophene biphenyls as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1b with antihyperglycemic properties. J Med Chem. 2000;43(7):1293-310.

65. Chang RS, Lotti VJ. Biochemical and pharmacological characterization of an extremely potent and selective nonpeptide cholecystokinin antagonist. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986;83(13):4923-6.

66. Bock MG, DiPardo RM, Rittle KE, Evans BE, Freidinger RM, Veber DF, et al. Cholecystokinin antagonists. Synthesis of asperlicin analogues with improved potency and water solubility. J Med Chem. 1986;29(10):1941-5.

67. Cheng XM, Ahn K, Haleen SJ. Endothelin inhibitors. Annu Rep Med Chem. 1997;32:61-70.

68. Topliss JG. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. J Med Chem. 1972;15(10):1006-11.

69. Topliss JG. Manual method for applying Hansch approach to drug design. J Med Chem. 1977;20(4):463-9.

70. Hansch C. A quantitative approach to biochemical structure-activity relationships. Acc Chem Res. 1969;2(8):232-9.

71. Akritopoulou-Zanze I, Hajduk PJ. Kinase-targeted libraries: the design and synthesis of novel, potent and selective kinase inhibitors. Drug Discov Today. 2009;14(5-6):291-7.

72. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. Nat Rev Drug Discov. 2002;1(7):493-502.

73. Lambert GK, Duhme-Klair AK, Morgan T, Ramjee MK. The background, discovery and clinical development of BCR-ABL inhibitors. Drug Discov Today. 2013;18(19-20):992-1000.

74. Garuti L, Roberti M, Bottegoni G. Non-ATP competitive protein kinase inhibitors. Curr Med Chem. 2010;17(25):2804-21.

75. The European Bioinformatics Institute. Kinase Sarfari [Internet]. Hinxton: EMBL--EBI; c2014 [capturado em 7 mar. 2014]. Acesso em: http://www.ebi.ac.uk/chembl/sarfari/kinasesarfari/.

76. Fedorov O, Sundström M, Marsden B, Knapp S. Insights for the development of specific kinase inhibitors by targeted structural genomics. Drug Discov Today. 2007;12(9-10):365-72.

77. Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Gefitinib. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(7):515-6.

78. Moy B, Kirkpatrick P, Kar S, Goss P. Lapatinib. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(6):431-2.

79. Dowell J, Minna JD, Kirkpatrick P. Erlotinib hydrochloride. Nat Rev Drug Discov. 2005;4(1):13-4.

80. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. Drugs. 2009;69(2):223-40.

81. Fry DW, Kraker AJ, McMichael A, Ambroso LA, Nelson JM, Leopold WR, et al. A specific inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Science. 1994;265(5175):1093-5.

82. Abouzid K1, Shouman S. Design, synthesis and in vitro antitumor activity of 4-aminoquinoline and 4-aminoquinazoline derivatives targeting EGFR tyrosine kinase. Bioorg Med Chem. 2008;16(16):7543-51.

83. Barbosa MLC, Lima LM, Tesch R, Sant'Anna CMR, Totzke F, Kubbutat MHG, et al. Novel 2-chloro-4-anilino-quinazoline derivatives as EGFR and VEGFR-2 dual inhibitors. Eur J Med Chem. 2014;71:1-14.

84. Cohen P, Alessi DR. Kinase drug discovery: what's next in the field? ACS Chem Biol. 2013;8(1):96-104.

LEITURA SUPLEMENTAR

Baker M. Fragment-based lead discovery grows up. Nat Rev Drug Discovery. 2013;12:5-7.

Besnard J, Ruda GF, Setola V, Abecassis K, Rodriguiz RM, Huang XP, et al. Automated design of ligands to polypharmacological profiles. Nature. 2012;492(7428):215-20.

Bottegoni G, Favia AD, Recanatini M, Cavalli A. The role of fragment-based and computational methods in polypharmacology. Drug Discov Today. 2012;17(1-2):23-34.

Cheng T, Li Q, Zhou Z, Wang Y, Bryant SH. Structure-based virtual screening for drug discovery: a problem-centric review. AAPS J. 2012;14(1):133-41.

Costantino L, Barlocco D. Designed multiple ligands: basic research vs clinical outcomes. Curr Med Chem. 2012;19(20):3353-87.

Csermely P, Agoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. Trends Pharmacol Sci. 2005;26(4):178-82.

Dar AC, Das TK, Shokat KM, Cagan RL. Chemical genetic discovery of targets and anti-targets for cancer polypharmacology. Nature. 2012;486:80-4.

Geysen HM, Schoenen F, Wagner D, Wagner R. Combinatorial compound libraries for drug discovery: an ongoing challeng. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(3):222-30.

Gravitz L. Drugs: a tangled web of targets. Nature. 2011;475(7355):S9-11.

Hajduk PJ, Greer J. A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:211-9.

Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(11):935-49.

Kramer R, Cohen D. Functional genomics to new drug targets. Nat Rev Drug Discov. 2004;3:965-72.

Macarron R. Critical review of the role of HTS in drug discovery. Drug Discov Today. 2006;11:277-9.

Morphy R, Rankovic Z. The physicochemical challenges of designing multiple ligands. J Med Chem. 2006;49(16):4961-70.

Petrelli A, Giordano S. From single- to multi-target drugs in cancer therapy: when aspecificity becomes an advantage. Curr Med Chem. 2008;15(5):422-32.

Silva-Santisteban MC, Westwood IM, Boxall K, Brown N, Peacock S, McAndrew C, et al. Fragment-based screening maps inhibitor interactions in the ATP-binding site of checkpoint kinase 2. PLoS One. 2013;8(6):e65689.

Tan X, Hu L, Luquette LJ 3rd, Gao G, Liu Y, Qu H, et al. Systematic identification of synergistic drug pairs targeting HIV. Nat Biotechnol. 2012;30(11):1125-30.

Wermuth CG. Multitargeted drugs: the end of the "one-target-one-disease" philosophy? Drug Discov Today. 2004;9(19):826-7.

Zhu F, Shi Z, Qin C, Tao L, Liu X, Xu F, et al. Therapeutic target database update 2012: a resource for facilitating target-oriented drug discovery. Nucleic Acids Res. 2012;40(Database issue):D1128-36.

Zimmermann GR, Lehár J, Keith CT. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. Drug Discov Today. 2007;12(1-2):34-42.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

12

A INOVAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

A cadeia de inovação em fármacos e medicamentos é bastante complexa.[1] É possível considerar que a inovação seja uma das principais forças motrizes (*drive-force*) do setor industrial,[2] sendo crucial sobretudo para a indústria farmacêutica.[3]

A indústria farmacêutica é central no complexo industrial da saúde, haja vista que os medicamentos são instrumentos capazes de manter, promover, recuperar ou corrigir nosso estado de saúde. Atualmente, não mais se considera o medicamento como um agente exclusivo de resgate da condição de saúde de um paciente, promovendo apenas a cura de um determinado quadro patológico, com eficácia e segurança. Podemos ampliar a percepção da importância dos medicamentos, entendendo-os como capazes de assegurar e preservar a condição de saúde de uma pessoa, distante, agora, do binômio doente-doença. Graças às descobertas ou invenções de diversos e importantes medicamentos ao longo do último século,[4] especialmente em sua segunda metade, observou-se um crescente e contínuo aumento na expectativa de vida, criando a concepção de que o acesso a medicamentos inovadores, seguros e eficazes contribui para uma longevidade com qualidade de vida.

Entretanto, existem ainda inúmeros desafios a serem vencidos, além de metas ambiciosas demarcadas pela Organização das Nações Unidas (ONU) em seu projeto Millenium,[5] lançado em 2001 pelo então Secretário Geral e prêmio Nobel da Paz, Kofi Annan, no fim do século XX. Entre as metas e os indicadores de desenvolvimento humano fixados para serem atingidos por volta de 2015, estão fatores que afetam indiretamente a saúde da humanidade, como a erradicação da fome e da pobreza e a universalização da educação primária, além de fatores que afetam mais diretamente, como a redução contínua da mortalidade infantil e a melhoria das condições mundiais da saúde da gestante, dos tratamentos de doenças como AIDS, malária, entre outras consideradas pandêmicas.[6] Infelizmente, chegamos às vésperas do ano previsto sem termos logrado atingi-las.

Neste capítulo, abordaremos o conceito de inovação em fármacos e medicamentos, de forma a levar ao leitor as bases de como se constitui a inovação farmacêutica, um importante setor da economia mundial e da saúde da humanidade.

A INOVAÇÃO FARMACÊUTICA E A CIÊNCIA DOS FÁRMACOS

No fim do século passado, a prestigiosa revista *Science* dedicou um número temático ao processo de descoberta de fármacos (*drug discovery*)[7] e repetiu a dose no início do século atual.[8] Na primeira vez, tratou de documentar as principais conquistas científicas do setor farmacêutico, enquanto na segunda, com apenas quatro anos de diferença, traçava, através da visão de célebres especialistas, um diagnóstico prospectivo dos desafios deste início de século para a inovação em fármacos e medicamentos, entre os quais estavam temas como os inibidores de proteínas quinases (PKs)[9] para o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais e o papel da química computacional neste processo.[10] O primeiro tema se confirmou pelo enorme sucesso terapêutico dos tinibes (Figura 12.1),[11,12] inibidores de tirosina quinases (TKs), inovação terapêutica revolucionária para o tratamento de certos tipos de câncer; já o segundo tema foi reconhecido pela Academia Nobel de Estocolmo ao anunciar no Instituto Karolisnka, em outubro, o Prêmio Nobel de Química de 2013 a três pesquisadores desta área,* como Martin Karplus (Universidade de Estrasburgo, França, e Universidade Harvard, EUA), Michael Levitt (Universidade Stanford, EUA) e Arieh Warshel (Southern California University, EUA), laureados em 11 de dezembro do mesmo ano, em Oslo. Ambas as edições especiais da *Science* simbolizam a dependência do processo de descoberta de novos fármacos, ou da inovação farmacêutica em fármacos e medicamentos, do conhecimento científico, base fundamental e indissociável da capacidade de inovar em fármacos. De fato, a inovação tecnológica é um dos processos mais dinâmicos da atividade industrial,[14,15] e este dinamismo se expressa de forma marcante na inovação farmacêutica que, mais do que qualquer outro setor industrial, depende da efetiva interação entre Ciência & Tecnologia.

* O reconhecimento deste acerto prognóstico foi a premiação Nobel em Química em 2013 a três pesquisadores que criaram as bases da química computacional.[13]

A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA MEDICINAL NA INOVAÇÃO FARMACÊUTICA

A inovação em fármacos e medicamentos não pode prescindir da química medicinal, que, desde o início da década de 1980, observou[16-18] significativos avanços, representa-

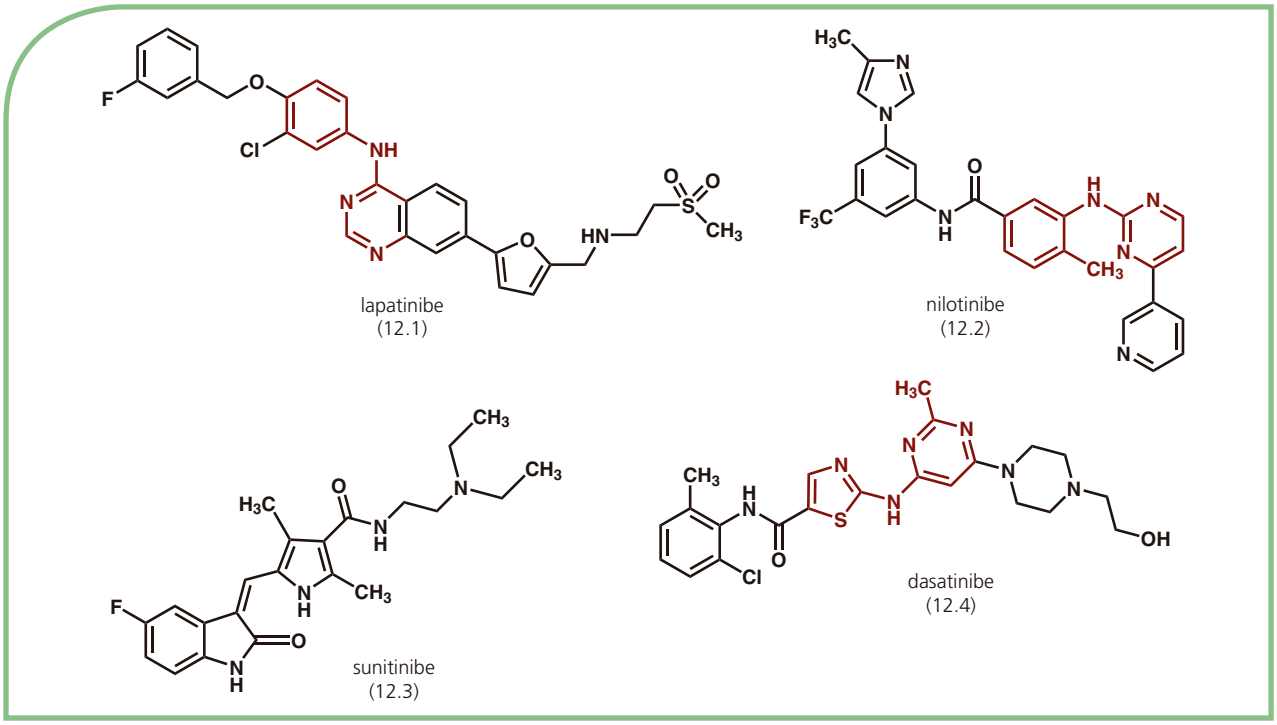


FIGURA **12. 1** ► ESTRUTURAS QUÍMICAS DE ALGUNS FÁRMACOS DA CLASSE DOS TINIBES: LAPATINIBE (12.1), NILOTINIBE (12.2), SUNITINIBE (12.3) E DASATINIBE (12.4).

dos pela introdução de novas tecnologias, internalizadas pelos laboratórios de pesquisa industriais, os quais são engajados na descoberta/invenção de moléculas inovadoras de interesse farmacêutico.[19] Ao longo dos últimos 50 anos, inúmeras descobertas foram realizadas, tendo sido incluídos no arsenal terapêutico contemporâneo medicamentos decisivos para a promoção e manutenção da saúde do homem.

A Figura 12.2 ilustra alguns dos mais importantes fármacos descobertos nos últimos 50 anos, fruto do emprego das estratégias da química medicinal estudadas nos capítulos anteriores.

A CADEIA DA INOVAÇÃO FARMACÊUTICA

As grandes empresas farmacêuticas que inovam em fármacos são denominadas *Big Pharmas*. O Quadro 12.1 enumera as 10 mais importantes indústrias farmacêuticas e seus *chiffre d'affaire* em 2013.[19] São grandes corporações que estão mundialmente distribuídas e ocupam importante lugar entre os setores industriais de maior faturamento global. Dependendo da inovação, para poder ter capacidade de competir no mercado, a indústria farmacêutica (IF), durante toda metade do século passado, realizava toda cadeia de inovação farmacêutica intramuros, ou seja, *in-house*. Esta é a razão pela qual não são poucos os prêmios Nobel de Química ou Medicina e Fisiologia, outorgados a

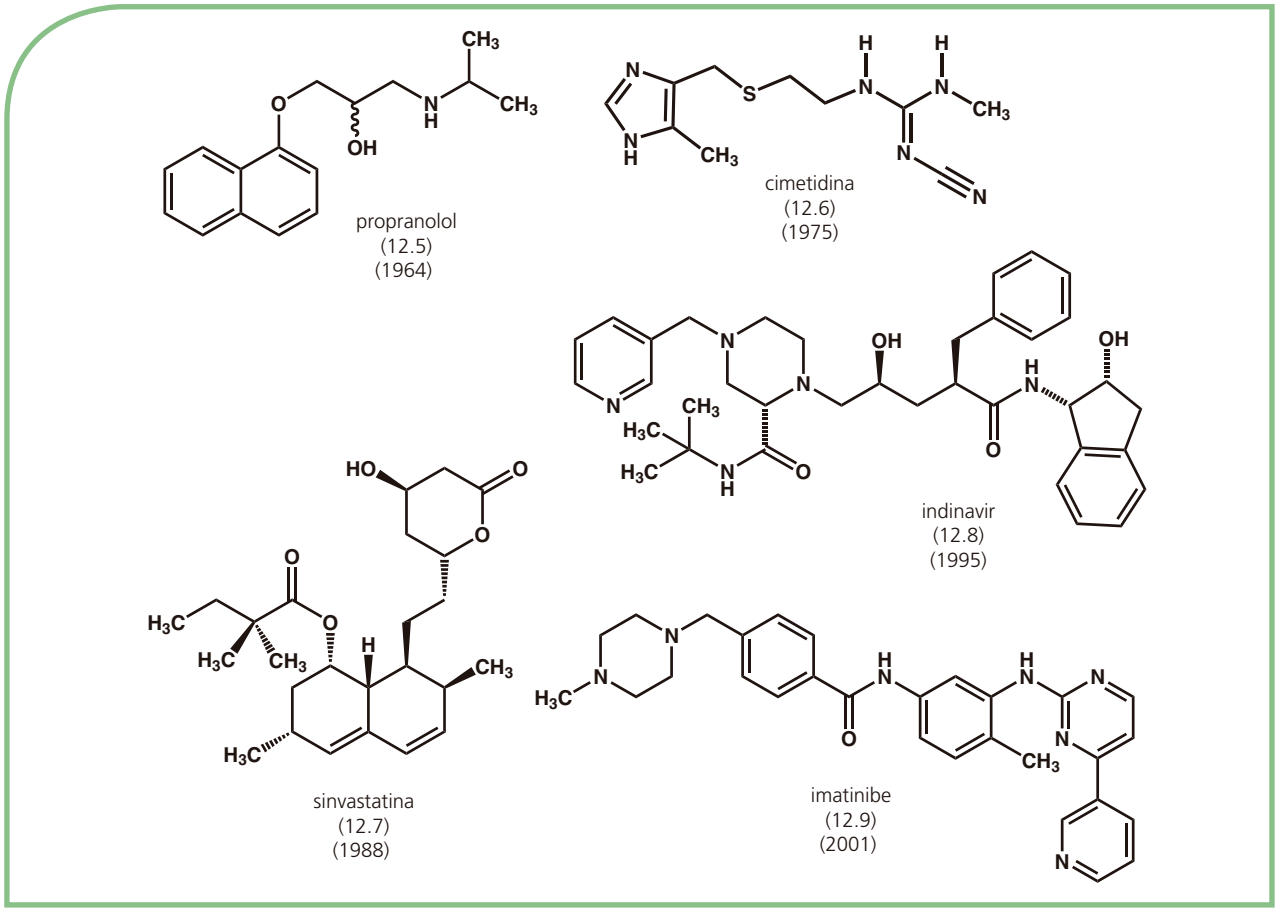


FIGURA **12.2** ▶ INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS MARCANTES DA SEGUNDA METADE DO SÉCULO XX E OS ANOS DE SUAS DESCOBERTAS: PROPRANOLOL (12.5), CIMETIDINA (12.6), SINVASTATINA (12.7), INDINAVIR (12.8) E IMATINIBE (12.9), RESPECTIVAMENTE INDICADOS PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO, ÚLCERA, HIPERLIPIDEMIA, INFECÇÃO PELO HIV E CÂNCER.

QUADRO 12.1 ▶ AS 10 MAIS IMPORTANTES INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS POR FATURAMENTO (2013)

EMPRESA	FATURAMENTO
Novartis	50,1
Pfizer	44,3
Sanofi	37,7
Merck	37,4
Roche	35,6
Glaxo Smith Kline	32,5
Astra Zeneca	30,2
Johnson & Johnson	28,9
Teva	24,4
Eli Lilly	22,4
TOTAL	343,5

Fonte: Adaptada de Mullin.[19]

pesquisadores que atuaram nos laboratórios industriais e que foram reconhecidos por suas descobertas. Entre eles, pode-se citar *Sir* James W. Black,[20,21] médico escocês que foi o inventor do propranolol (12.5)[22] e da cimetidina (12.6)[23] (Figura 12.2), ambos importantes inovações terapêuticas à época, sendo o propranolol o primeiro fármaco anti-hipertensivo da classe dos bloqueadores adrenérgicos seletivos, e a cimetidina o primeiro antiúlcera a atuar como antagonista seletivo dos receptores histaminérgicos do sub-tipo 2. Cabe menção ao fato de que o propranolol (12.5) já tinha sua estrutura química conhecida e pública, tendo sido, à época, objeto de uma patente de uso. A cimetidina (12.6, Tagamet®),[24] por sua vez, pode ser considerada como o primeiro fármaco a romper a barreira do bilhão de dólares em vendas anuais, e foi lançada pela SmithKline & French (SKF), em 1975, tornando-se o primeiro *blockbuster* da história dos medicamentos.

As fantásticas inovações terapêuticas ilustradas na Figura 12.2, foram descobertas segundo o modelo linear da cadeia de inovação farmacêutica, ilustrado na Figura 12.3.[25]

A Figura 12.3 mostra, basicamente, que o processo de inovação farmacêutica comporta um aspecto marcante e característico, sua interdisciplinaridade. Entre as diversas disciplinas importantes nesta atividade, aparecem explicitamente nomeadas na Figura 12.3 a química medicinal e a farmacologia,* com papel central na inovação farmacêutica, sendo representantes das ciências químicas e biológicas, respectivamente. Pode-se depreender, a partir da Figura 12.3, que os profissionais que atuam nessa área passam a ter necessidade de compreender os aspectos interdisciplinares dessa cadeia de inovação, sendo este um dos fatores condicionantes ao sucesso profissional.[27]

A análise, ainda que superficial, da Figura 12.3 permite observar que a eleição do alvo terapêutico tem significativa relevância para o sucesso da inovação farrmacêutica, além do caráter interdisciplinar que exige conhecimento científico básico, especialmente quanto aos aspectos envolvidos nas causas de determinada fisiopatologia, conforme a abordagem fisiológica indica. A partir do conhecimento das bases bioquímicas e moleculares da doença – a abordagem fisiológica – é possível eleger o melhor alvo terapêutico, e, aplicando-se diversas estratégias da química medicinal voltadas para o desenho e o planejamento estrutural de novos compostos-protótipos, pode-se identificar novos arranjos moleculares capazes de representarem inovações de sucesso, seja terapêutica ou comercialmente.

Inúmeros especialistas dividem a cadeia linear da inovação farmacêutica em dois principais ambientes, consecutivos, denominados "pesquisa" e "desenvolvimento" (P&D), conforme mostrado na Figura 12.3.[19] Considerava-se necessário, nesta visão li-

* O único programa de pós-graduação em nível de mestrado e doutorado conciliando as duas disciplinas em atuação no País com aprovação da CAPES é o Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Química Medicinal do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).[26]

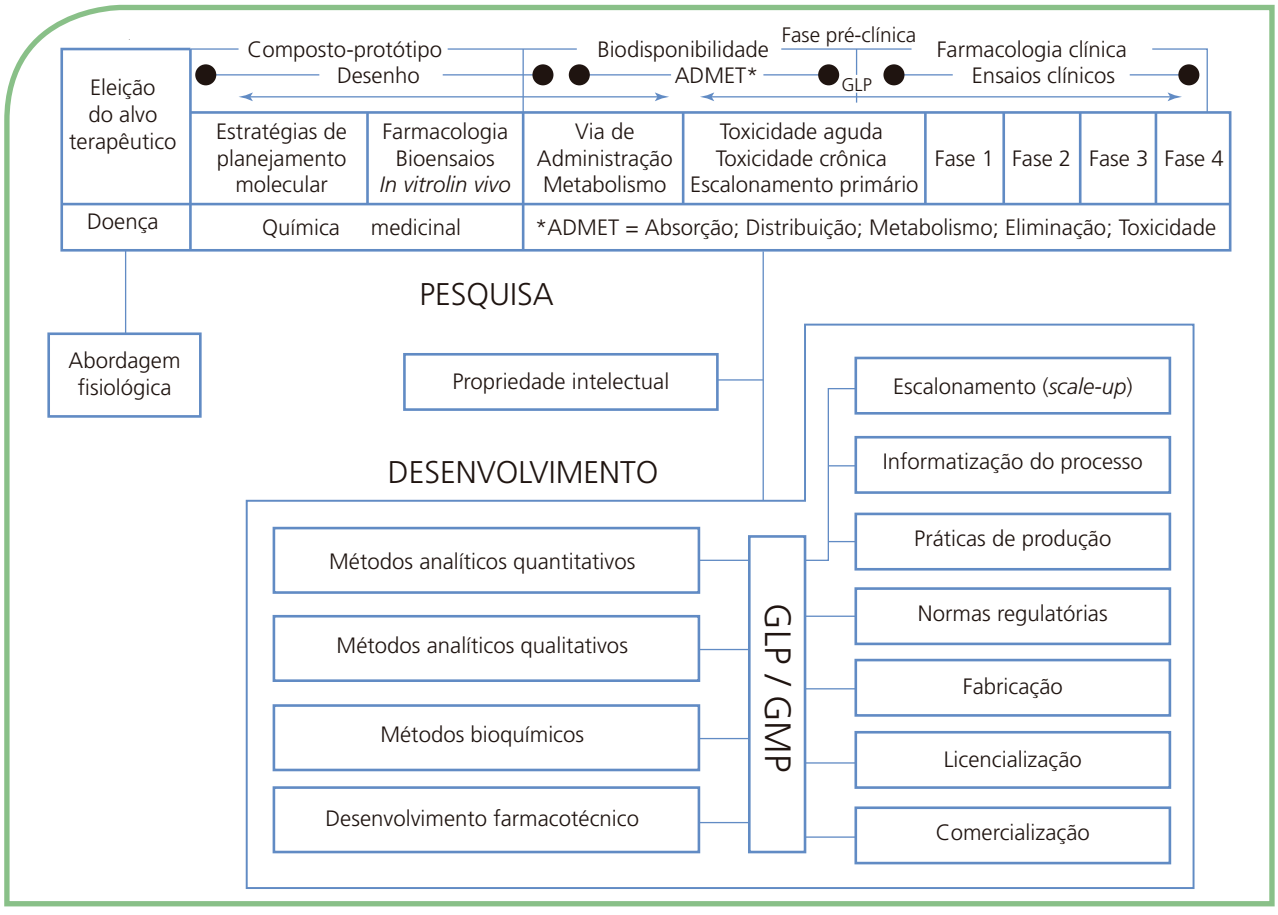


FIGURA 12.3 ▶ VISÃO LINEAR DA CADEIA DE INOVAÇÃO FARMACÊUTICA.
Fonte: Adaptada de Mullin.[19]

near da cadeia de inovação farmacêutica, cumprir a etapa de "pesquisa" para então ter-se a etapa de "desenvolvimento" iniciada. Nesta concepção, se fazia necessário cumprir a fase pré-clínica, identificando de forma inequívoca o protótipo do futuro eventual fármaco, para então se realizarem os estudos da etapa de "desenvolvimento". Esta configuração, linear, levou a muitos insucessos devido a limitações próprias de um determinado composto-protótipo em função de propriedades físico-químicas inadequadas, que não favoreciam a absorção por transporte passivo através das biomembranas, ou que o tornavam substrato do metabolismo hepático de primeira passagem, prejudicando ou comprometendo sua biodisponibilidade oral.[28] Ademais, não foram poucos os compostos-protótipos que foram retirados da cadeia de estudos em função de efeitos tóxicos observados apenas quando atingiram a fase clínica.[28] Apesar destas limitações, a adoção desse modelo linear pelas indústrias farmacêuticas inovadoras ao longo do século XX permitiu a identificação de inovações terapêuticas marcantes, como propranolol (12.5),[22] cimetidina (12.6),[23] sinvastatina (12.7)[29] e indinavir (12.8),[30-33] conforme ilustrado na Figura 12.2, entre outras. Ao longo do século XX, sob a gestão deste modelo linear, a indústria farmacêutica foi capaz de consolidar sua dependência competitiva na inovação, principalmente a radical, descobrindo moléculas fantásticas, em uma média anual de 30 descobertas/invenções por ano.[34] Esta situação muito favorável sofreu significativo desgaste e observou um declínio contínuo de produtividade em termos de fármacos inovadores, que atingiu, em 2010, seu mais grave momento, quando apenas 15 novos fármacos foram lançados no mercado,[35] considerando-se as autorizações de uso concedidas pela agência regulatória norte-americana FDA (Quadro 12.2).[36]

QUADRO 12.2 ▶ NÚMERO DE NOVOS FÁRMACOS LANÇADOS/ANO BASEADO NAS APROVAÇÕES CONCEDIDOS PELA AGÊNCIA REGULATÓRIA NORTE-AMERICANA (FDA)

ANO	NÚMERO DE FÁRMACOS LANÇADOS
1996	53
1997	39
1998	30
1999	35
2000	27
2001	24
2002	17
2003	21
2004	31
2005	18
2006	18
2007	16
2008	21
2009	19
2010	15
2011	27
2012	31

Fonte: Adaptada de News in brief.[36]

INVESTIMENTOS E PRODUTIVIDADE DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O setor industrial farmacêutico que inova em medicamentos (*Big Pharma*) investe, segundo especialistas, em torno de 8 a 12% de seu faturamento em pesquisa e desenvolvimento (P&D).[37] No período compreendido entre 1996 e 2007, estes investimentos aumentaram 262%, indo de um montante de US$ 15,2 bilhões em 1996 para US$ 39,9 bilhões em 2007.[35] Na contramão destes valores, o número de novos fármacos – também denominados novas entidades químicas (*new chemical entities*, NCEs) – reduziu de 53 em 1996 para 16 em 2007, atingindo o menor número (15) em 2010.[34] Estes números atestam o momento de crise de produtividade, em termos de inovação,[38] que a IF observou na virada do século. Inúmeros especialistas se debruçaram sobre o tema, apresentando diversas possíveis razões para esta situação de descompasso entre investimentos crescentes em pesquisa e desenvolvimento e redução progressiva no número de novos fármacos inovadores.[39,40] Muitos consideram que esta situação tenha decorrido do fato de a motivação principal ser a busca de novos fármacos *blockbusters*,[22] o que contribuiu para que a inteligência estratégica da IF se dirigisse, de forma recorrente, ao estudo de ligantes para os mesmos alvos terapêuticos e promoveu uma competitividade redundante. Assim, quando algum alvo terapêutico não resultava em sucesso, todo o setor tinha perdas. Vivia-se na IF um tempo em que o lema principal era: "se eles fazem, nós também fazemos".

Esta situação pode ser exemplificada com o surgimento de nova classe de fármacos desenvolvidos para tratamento e controle do diabetes tipo 2,[41] com indicação de uso associada à realização de exercícios físicos com orientação profissional e dieta controlada (Figura 12.4). Trata-se dos inibidores do cotransportador de glicose e sódio do sub-tipo 2 (*sodium-glucose cotransporter 2*; SGLT2),[42-44] que representam um novo mecanismo farmacológico de controle da taxa de açúcar no sangue. Estes fármacos constituem a classe das gliflozinas (Figura 12.4) que, quando descobertas, foram consideradas autênticas inovações terapêuti-

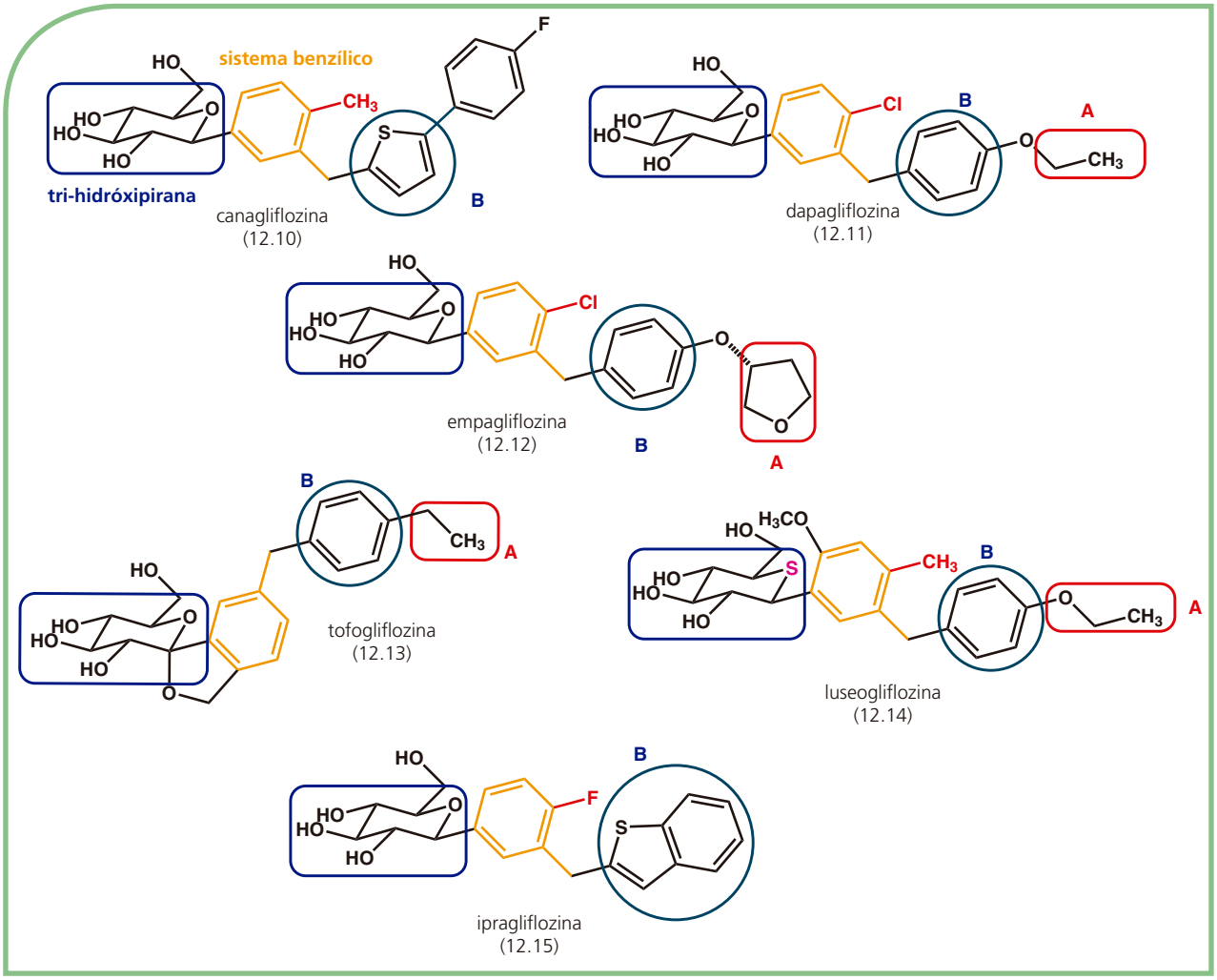


FIGURA **12.4** ▶ NOVOS PADRÕES MOLECULARES PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2, INIBIDORES DA $SGLT_2$.

cas que pareciam representar candidatos a novos fármacos *blockbusters*.[22] Eram substâncias inéditas, originais, com fragmentos moleculares compreendendo uma subunidade tri-hidroxipirana, conectada a um sistema benzílico substituído, que atuam no controle da glicose sanguínea, por novo mecanismo farmacológico de ação. Entre elas encontram-se a canagliflozina (12.10, Invokana®, Janssen/Johnson & Johnson, 2013, Figura 12.4), a dapagliflozina (12.11, Forxiga®, BMS & Astra Zeneca, Figura 12.4) e a empagliflozina (12.12, BI-10773, Boehringer Ingelheim e Eli Lilly, Figura 12.4). A análise das estruturas destas substâncias permite constatar uma similaridade molecular gritante, representada pela presença dos fragmentos tri-hidroxipirana (Figura 12.4) e do sistema benzílico funcionalizado central (em laranja na Figura 12.4), além do anel fenoxílico *para*-substituído. A semelhança estrutural entre esses fármacos cessa apenas na natureza do substituinte alquila do éter de fenol *para*-substituído (**A**) terminal, ausente na canagliflozina (12.10), ressaltando-se que até o átomo de halogênio do sistema benzílico central é o mesmo e ocupa a mesma posição no anel na dapagliflozina (12.11) e na empagliflozina (12.12) (Figura 12.4). Todos os fármacos descritos na Figura 12.4 possuem enorme semelhança estrutural, e ao observarmos a canagliflozina (12.10) – aprovada em março de 2013 como primeiro medicamento que atua como inibidor do SGLT2, pela agência regulatória norte-americana (FDA) – detectamos a presença

de um anel tiofênico (**B**) conectado ao sistema benzílico substituído, isóstero do anel fenila presente na dapagliflozina (12.11), empagliflozina (12.12), tofogliflozina (12.13) e luseogliflozina (12.14). Na ipragliflozina (12.15)[45] houve a fusão do anel tiofênico da canagliflozina (12.10) com o grupo fenila substituído, resultando em um anel aromático benzotiofênico (**B**, Figura 12.4). As demais variações estruturais nesta classe são singelas e sugerem como seu grupamento farmacofórico a unidade tri-hidróxipirana ou tri-hidróxi-tetraidro-2*H*-tiopirana, esta última presente na luseoglifluzina (12.14), como mais um exemplo do emprego com sucesso do bioisosterismo clássico.[46,47]

A similaridade molecular existente entre as estruturas químicas dos fármacos ilustrados na Figura 12.4, além de comprovarem a capacidade da IF em desenvolver fármacos *me-too* com extrema agilidade, movidas pela crença de possíveis futuros *blockbusters*, atestam a adoção do lema "se eles fazem, nós também fazemos". Ademais, esta classe de fármacos (Figura 12.4) exemplifica uma nova estratégia de gestão da inovação farmacêutica adotada pelas *Big Pharmas*, especialmente em projetos considerados de grande risco, compreendendo a criação de parcerias ou *joint-ventures*, como ilustra a descoberta da empagliflozina (12.12), que foi desenvolvida por uma associação entre Boehringer Ingelheim e Eli Lilly. Os resultados dos estudos clínicos de fase 2 realizados com esta substância levaram ao cancelamento de seu desenvolvimento, tendo sido os prejuízos desta desistência compartilhados por ambas as empresas. De forma análoga, a tofogliflozina (12.13) foi descoberta como resultado de associação entre a empresa japonesa Chugai e a Sanofi-Aventis, enquanto a ipragliflozina (12.15) foi resultado de parceria entre Astellas e Kotobuki Pharmaceutical e teve seu dossiê depositado para apreciação pelas agências europeia e japonesa, em março de 2013.

A adoção do lema "se eles fazem, nós também fazemos" foi, de certa forma, comprovada por Agarwal e colaboradores,[48] que descreveram, em recente publicação, que o número de alvos estudados pelas diferentes IF tem uma margem de 88% de sobreposição, sendo que 64% destes estão sendo estudados por mais de cinco empresas farmacêuticas distintas. Quando os autores se debruçaram sobre alvos terapêuticos novos, o índice de sobreposição atingiu 82%, para mais de cinco empresas estudando-os. Estes resultados atestam o elevado grau de competitividade da IF na descoberta de novos fármacos atuando sobre os mesmos alvos terapêuticos, o que reduz significativamente sua capacidade de inovação, a despeito do aumento dos custos dos investimentos feitos em P&D. Nesta mesma publicação, os autores identificaram os principais alvos em estudos na IF à época, entre os quais se destacam: BACE1; subunidade α7 do receptor nicotínico da acetilcolina (α7-nAChR); receptor glutamatérgico metabotrópico 5 (mGluR5); subtipo 3 do receptor histaminérgico (HRH3) e proteína tau associada à microtúbulo (MAPT).[48]

A situação de crise de inovação na IF se agravou pelas fusões que diversas *Big Pharmas* realizaram, como estratégia de atualizarem seus portfolios de projetos.[49] Estas fusões transformaram-nas em "super" *Big Pharmas* com agravamento das limitações nos modelos de gestão da atividade de pesquisa e com consequente elevação dos custos de investimento em P&D, praticamente condenando o modelo linear ilustrado na Figura 12.3.[50] Por estas razões, entre outras, o modelo de inovação em fármacos e medicamentos modificou-se pela adoção por parte da IF da gestão em P&D pautada na inovação aberta (*open innovation*),[49,51-55] compartilhando projetos de pesquisa entre si, como exemplificado anteriormente no caso das gliflozinas para o tratamento do diabetes (Figura 12.4). Existem atualmente diferentes formatos de contratos envolvendo as *Big Pharmas*, seja entre si, com pequenas empresas de base tecnológica avançada ou com instituições universitárias[56-60] e de ciência e tecnologia (ICTs),[61] que são identificadas e contratadas para realizar etapas específicas de determinados projetos de pesquisa em novos fármacos. Entretanto, no novo modelo de inovação aberta adotado pelas *Big Pharmas*, algumas determinadas etapas ainda são mantidas e realizadas *in-house*, particularmente aquelas finais da cadeia de inovação em fármacos e medicamentos, representadas pela elaboração dos dossiês para agências regulatórias, e aquelas relativas à propriedade intelectual e patentes.[47]

A Figura 12.5 ilustra a nova configuração da gestão da inovação farmacêutica na *Big Pharma*, como resultado da adoção do modelo de inovação aberta que inclui diversas forma de parcerias, consórcios, associações ou outros contratos para o compartilhamento de esforços de P&D em fármacos.[59]

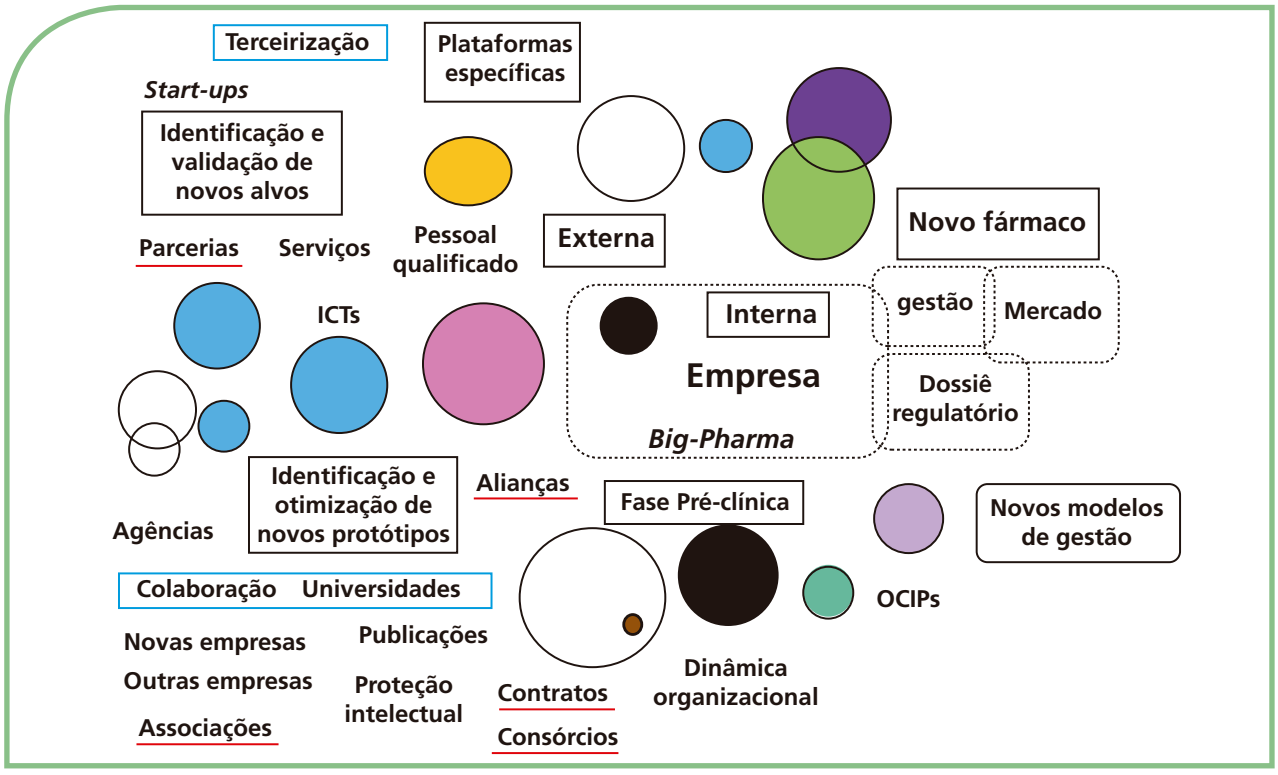


FIGURA **12.5** ▶ VISÃO ESQUEMATIZADA DO MODELO INTEGRADO DA INOVAÇÃO ABERTA NA *BIG PHARMA*.

O MERCADO FARMACÊUTICO E OS FÁRMACOS LÍDERES EM VENDAS

O mercado farmacêutico mundial é extremamente significativo, atingindo a marca dos US$ 857 bilhões em 2013 (Figura 12.6).[19] Embora tenha sofrido pequena retração em comparação aos anos anteriores, estima-se que seu crescimento vegetativo anual esteja em torno de 7-10%, segundo especialistas, podendo atingir a marca do trilhão de dólares por volta de 2020.

A retração no faturamento na IF ocorrida em 2013 decorreu da perda de proteção patentária nos principais mercados mundiais, de importantes líderes em vendas, como o Lipitor® da Pfizer (atorvastatina [12.16], Figura 12.7), em 2011, e o Plavix® da BMS (clopidogrel [12.17], Figura 12.7), em 2012, entre alguns outros *blockbusters*.

A Figura 12.8 ilustra o número de novos fármacos lançados no mercado farmacêutico entre 1999 e 2012. Do total de 320 para o período analisado, o ano de 1999 foi o mais promissor, com 35 novas entidades químicas lançadas no mercado. Em contrapartida, o pior desempenho foi observado em 2010, quando apenas 15 novos fármacos foram lançados, superando o recorde negativo anterior do ano de 2007, quando apenas 16 inovações foram introduzidas no mercado farmacêutico. Em conjunto, estes dados caracterizam a já comentada crise de produ-

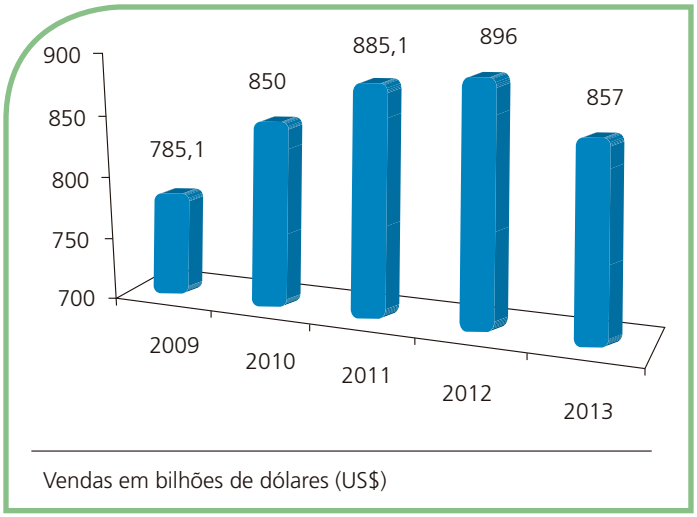


FIGURA **12.6** ▶ MERCADO FARMACÊUTICO MUNDIAL (2009-2013).
Fonte: R Mullin, C&EN 2013, (Dez. 09) p.12-17

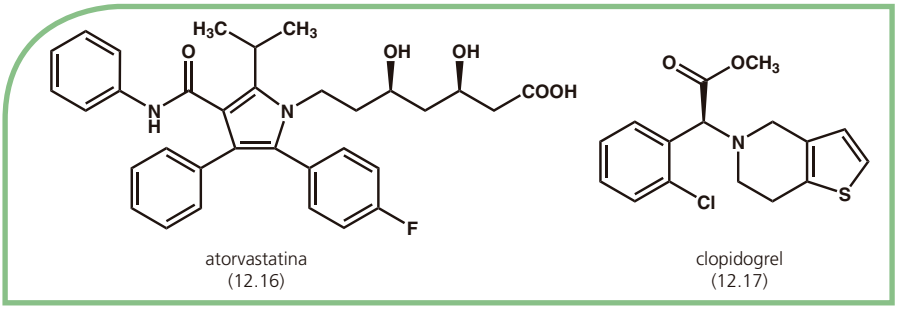


FIGURA 12.7 ▶ ESTRUTURAS DO LIPITOR® (ATORVASTATINA, 12.16) E PLAVIX® (CLOPIDOGREL, 12.17).

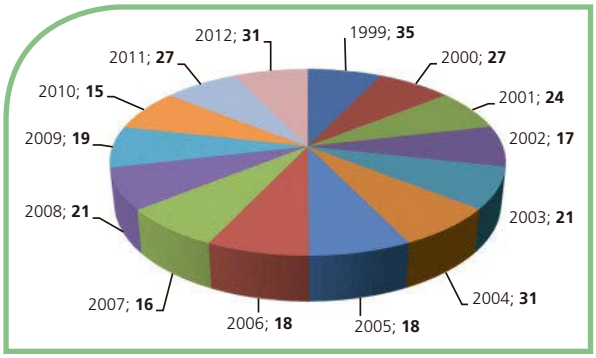


FIGURA 12.8 ▶ NÚMEROS DE NOVOS FÁRMACOS LANÇADOS NO MERCADO ENTRE 1999 E 2012.
Fonte: Adaptada de Bronson e colaboradores,[62,63] Hedge e Schmidt,[64-69] Hedge e Carter,[70] Boyer-Joubert e colaboradores,[71] Bernardelli e colaboradores,[72] Gaudillière e colaboradores,[73] Gaudillière e Berna[74] e colaboradores.[75]

tividade ocorrida na IF. Contudo, a virada da primeira década do século anuncia uma possível recuperação do setor já que, em 2011, 27 novos fármacos foram lançados, atingindo 31 novas entidades químicas em 2012. Este cenário promissor, indicativo de recuperação na capacidade em inovar da IF, precisa de confirmação nos anos próximos.

Do total de NCEs lançados a cada ano e evidenciados na Figura 12.8, algumas inovações de enorme sucesso terapêutico e comercial, ou seja, autênticos *blockbusters*, estão incluídos. Em 1999, entre os 35 fármacos lançados encontrava-se a sildenafila[76] (12.18, Figura 12.9), o primeiro inibidor de fosfodiesterase 5 (PDE-5) indicado para o tratamento da disfunção erétil, lançado no mercado pela Pfizer. A mesma empresa farmacêutica lançou ainda o celecoxibe (12.19, Figura 12.9),[77,78] primeiro inibidor seletivo de cicloxigenase 2 (COX-2) introduzido na terapêutica. No ano 2000, surgiu o esomeprazol (12.20, Figura 12.9),[79] lançada pela Astra Zeneca como a forma enan-

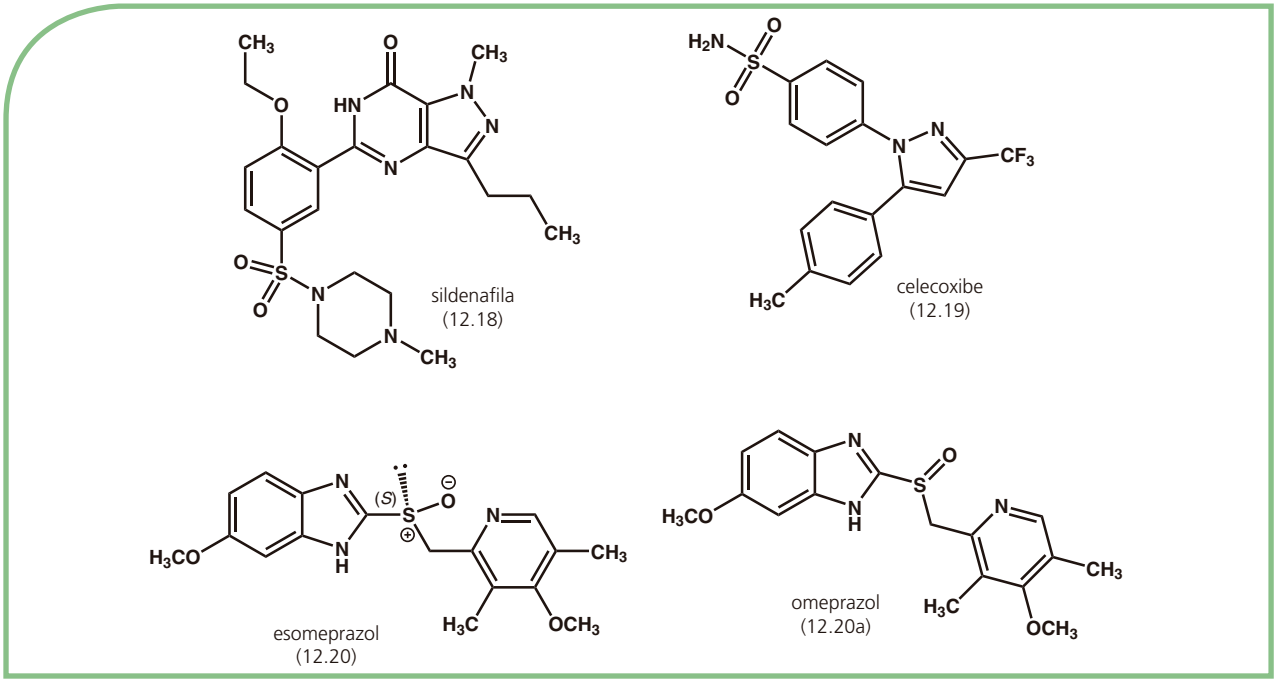


FIGURA 12.9 ▶ ESTRUTURAS DO SILDENAFILA (12.18), CELECOXIBE (12.19), ESOMEPRAZOL (12.20) E OMEPRAZOL (12.20A).

tiopura do protótipo omeprazol (12.20a, Figura 12.9). Todos estes fármacos tornaram-se líderes em vendas mundiais, na sua classe, superando a marca dos US$ 2,5 bilhões ao ano cada. O esomeprazol (12.20) encontra-se entre os cinco fármacos de maior volume de vendas mundiais, alcançando em 2012 e 2013 (Figuras 12.11 e 12.12) o montante de US$ 15,1 bilhões, que, somados aos US$ 8,3 alcançados em 2011, totalizou para o período de três anos US$ 23,4 bilhões. É importante reconhecer que, enquanto os dois primeiros fármacos representaram autênticas inovações radicais, pois propiciavam uma nova forma de intervenção terapêutica, por meio de novos mecanismos farmacológicos de ação, para o esomeprazol temos um exemplo clássico da importância da inovação incremental na IF.

O imatinibe (12.9, Figura 12.2), lançado em 2001 pela Novartis,[80,81] representa uma marcante inovação terapêutica. Trata-se do primeiro medicamento indicado para o controle e tratamento de vários tipos de câncer, especialmente a leucemia mieloide crônica (LMC), atuando por mecanismo farmacológico até então inédito, a inibição de tirosinas quinases (TKs). Este fármaco, a exemplo dos outros ilustrados na Figura 12.9, inspirou o surgimento de vários *me-toos* como o gefitinibe[82] (12.21, Iressa®, Figura 12.13) e o erlotinibe[83] (12.22, Tarceva®, Figura 12.13), lançados em 2003 e 2004, pela Astra Zeneca e

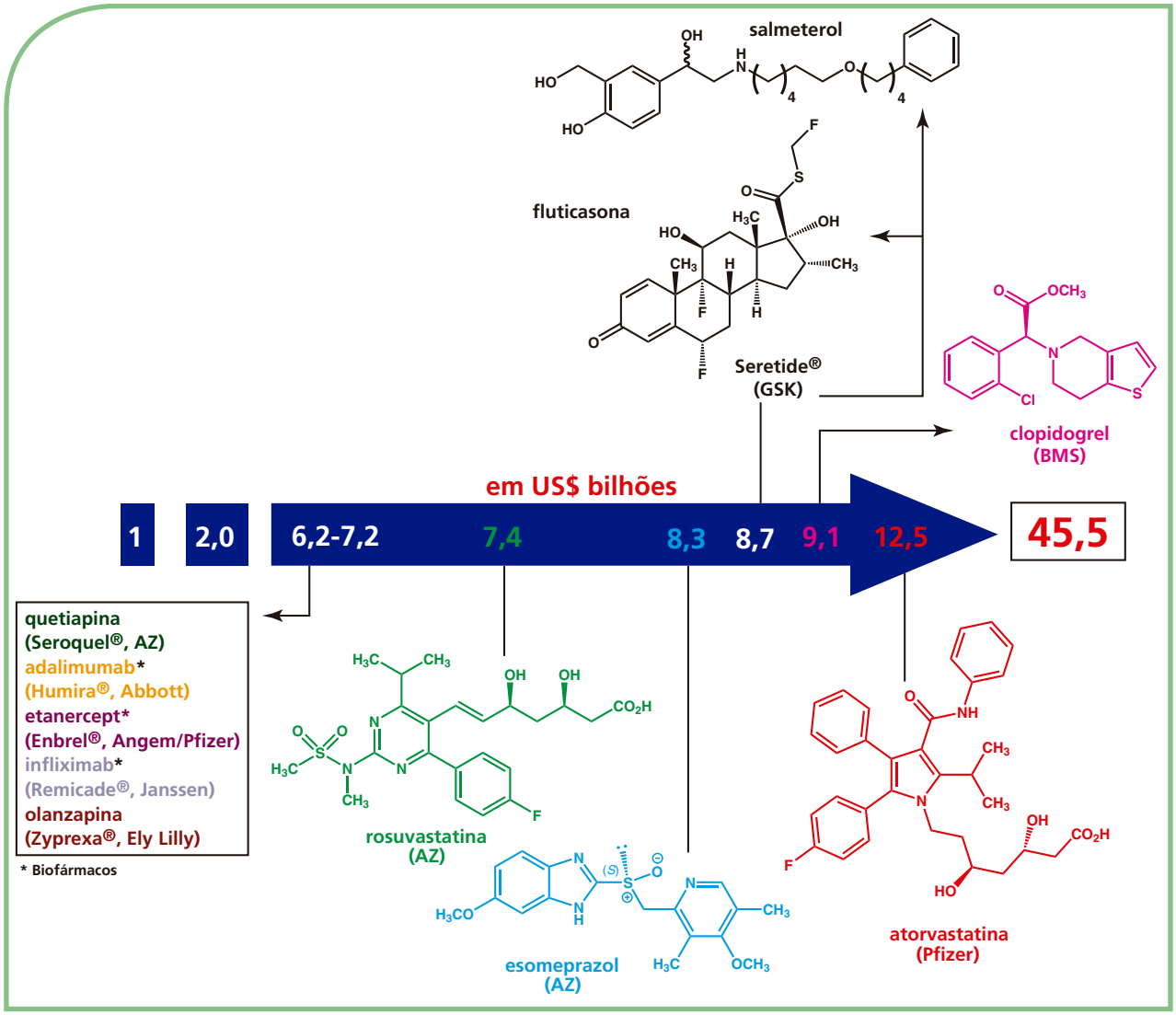


FIGURA **12.10** ▶ OS FÁRMACOS LÍDERES EM VENDAS EM 2011.

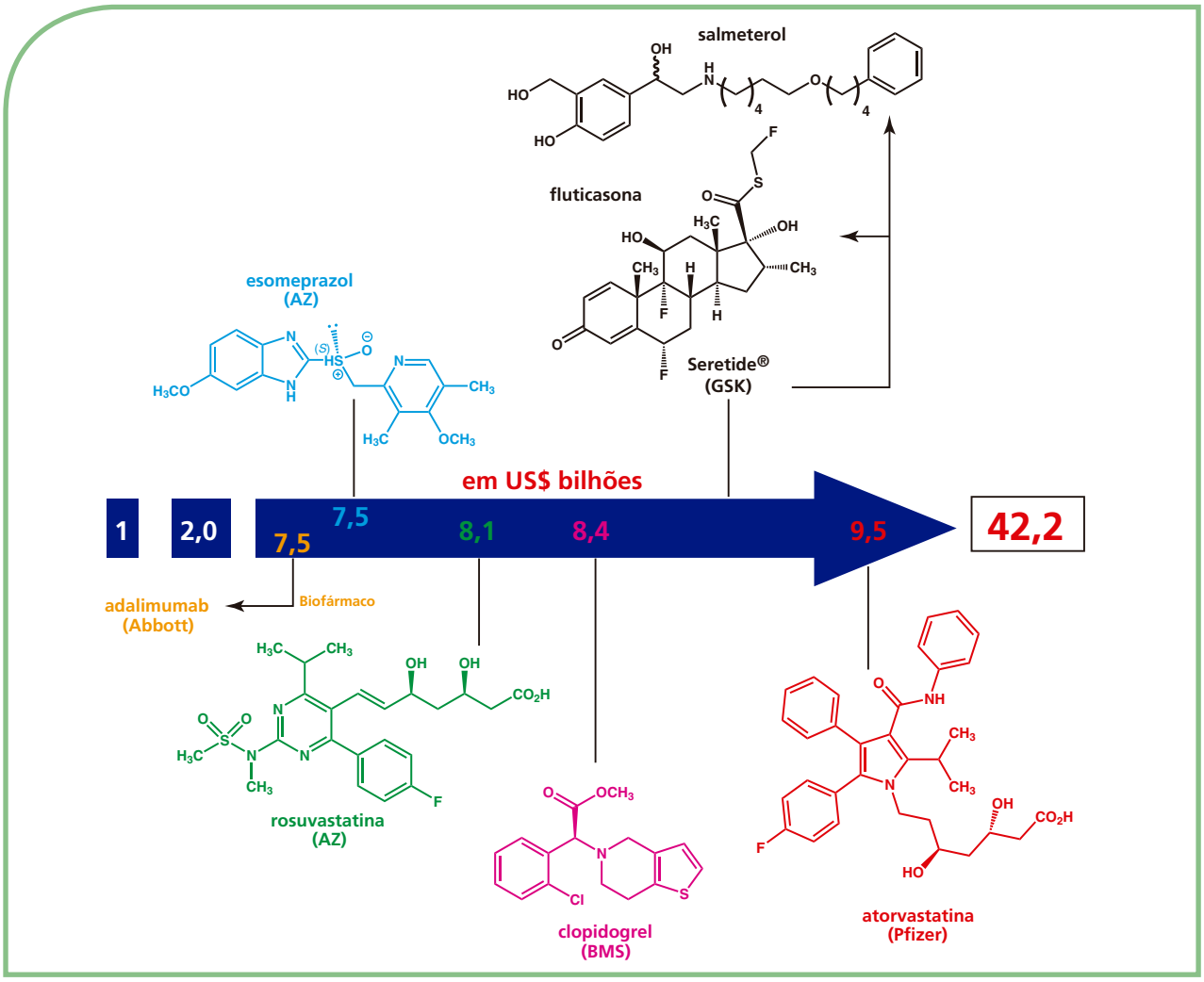


FIGURA **12.11** ▶ OS FÁRMACOS LÍDERES EM VENDAS EM 2012.

Genentech, respectivamente. A descoberta do erlotinibe pela Genentech, empresa originalmente especializada em biofármacos, retrata de forma clara o interesse de empresas de biotecnologia na descoberta de micromoléculas inovadoras. O mercado mundial de vendas dos inibidores de tirosina quinase atingiu, em 2010, cerca de US$ 18,8 bilhões. Deste total, US$ 3,1 bilhões são atribuídos às vendas do imatinibe, caracterizando-o como fármaco *blockbuster* (cuja patente expirará em 2016) na maioria dos mercados farmacêuticos mundiais, especialmente no norte-americano, maior mercado mundial.

As Figuras 12.10, 12.11 e 12.12 descrevem os cinco fármacos líderes em vendas nos anos de 2011, 2012 e 2013, respectivamente. Comparando-as, é possível observar aspectos interessantes entre estes campeões de vendas. Entre os líderes de 2011 e 2012, encontramos seis fármacos para os cinco medicamentos mais vendidos, pois um destes medicamentos é uma associação de dois fármacos (Serotide®, GSK) indicados para o tratamento da asma brônquica, o salmeterol, agonista β2 seletivo, combinado com a fluticasona, glicocorticoide potente. O Serotide® está entre os cinco medicamentos mais vendidos nos três anos, com um total de US$ 26,5 bilhões, tendo sido um dos dois mais vendidos em 2013 (Figura 12.12); ele representa formalmente uma inovação incremental bilionária que teve sua patente estendida nos EUA até 2013, embora tivesse um prazo inicial para expirar em setembro 2010.

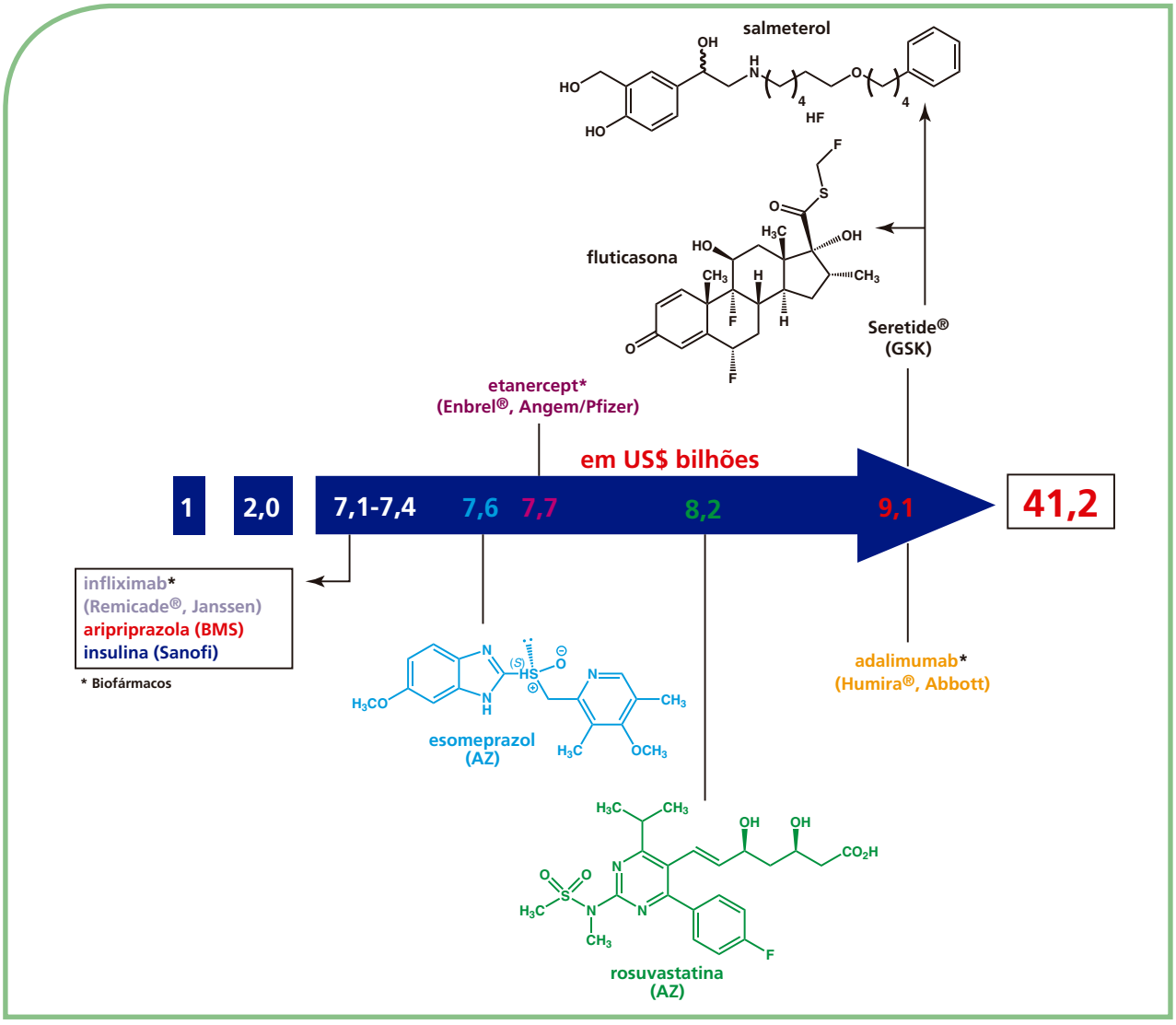


FIGURA **12.12** ▶ OS FÁRMACOS LÍDERES DE VENDAS EM 2013.

Observamos, ainda, na comparação das três figuras mencionadas, que houve uma redução gradual, no período, para o total de vendas dos cinco fármacos líderes, sendo US$ 45,5 em 2011, US$ 42,2 em 2013 e US$ 41,2 em 2013. Muito provavelmente, isso se deve ao vencimento da patente da atorvastatina (12.16, Figura 12.7), em 2011, líder absoluto em vendas mundiais em toda a história dos medicamentos, que observou redução contínua no volume de vendas, não atingindo a marca de corte de US$ 7 bilhões em 2013. Outro campeão de vendas que teve a patente expirada em 2012 foi o clopidogrel (12.17, Figura 12.7), que ocupou uma das três primeiras posições nos dois primeiros anos, 2011 e 2012, e, como a atorvastatina, também contribuiu para a redução do valor total conferido pelas vendas dos cinco fármacos líderes em 2013, quando não atingiu os US$ 7 bilhões. Dois aspectos ainda merecem atenção na comparação das três figuras (Figuras 12.10, 12.11 e 12.12), relativos ao crescimento contínuo do valor de vendas de outra estatina presente entre os cinco fármacos líderes em vendas no período. A rosuvastatina (12.23, Figura 12.14), outro inibidor da hidroximetilglutaril coenzima-A redutase (HMGCoaR), representa uma das mais recentes estatinas, lançadas no mercado em 2003. Este fármaco atingiu em 2011 vendas no montante de US$ 7,4 bilhões, evo-

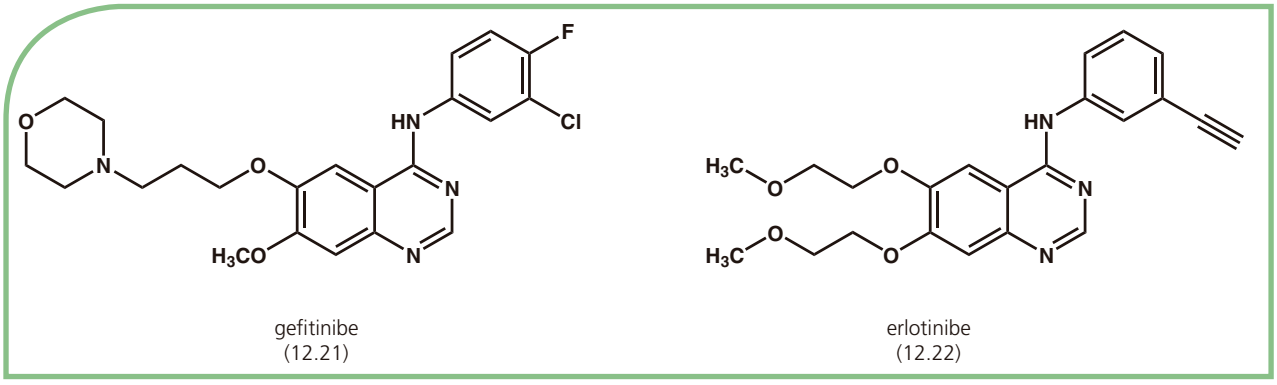


FIGURA **12.13** ▶ ESTRUTURAS DO GEFITINIBE (12.21) E ERLOTINIBE (12.22).

luindo para US$ 8,1 bilhões e 8,2 bilhões em 2012 e 2013, respectivamente. Essa estatina se destaca na classe por ter a melhor biodisponibilidade e confirma a importância do *me-too* para o mercado farmacêutico.

Outro fármaco líder em vendas é o esomeprazol (12.20), que se colocou, desde 2002, entre os cinco fármacos mundialmente mais vendidos, quando atingiu os US$ 2 bilhões/ano, superando continuamente esta marca (2003 = US$ 3,8; 2004 = US$ 4,3; 2005 = 5,0; 2006 = US$ 6,2; 2007 = US$ 6,9; 2008 = US$ 7,7; 2009 = US$ 7,9; 2010 = US$ 8,4; 2011 = US$ 8,3; 2012 = US$ 7,5; 2013 = US$ 7,6 bilhões) e atingindo entre 2003 e 2013 um total em vendas mundiais de US$ 73,6 bilhões para a Astra Zeneca. Considerando-se que o índice de inventividade deste medicamento reside em seu uso sob a forma enantiopura do precursor omeprazol (12.20a, Figura 12.9), esta pode ser considerada uma inovação incremental superbilionária.

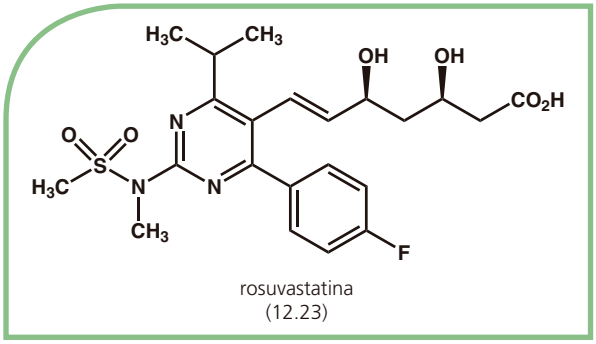


FIGURA **12.14** ▶ ESTRUTURA DA ROSUVASTATINA (12.23).

O segundo aspecto a ressaltar na comparação das três Figuras (12.10, 12.11 e 12.12) reside na liderança em vendas, pela primeira vez na história dos medicamentos, de um biofármaco, ocorrida em 2013, com o adalimumab[84] (Humira®, Abbott), que igualou-se ao Serotide® com US$ 9,1 bilhões (Figura 12.12). Naquele ano, outro biofármaco ingressou na lista dos cinco mais vendidos, o etarnecept[85] (Enbrel®, Amgen & Pfizer), que superou o esomeprazol com US$ 7,7 bilhões. Estes fatos indicam que os biofármacos anti-TNFα atingiram o patamar dos cinco mais importantes *blockbusters* naquele ano e com o terceiro da classe (infliximab,[86,87] Remicade®, Janssen, Figura 12.12) totalizaram US$ 24,2 bilhões em vendas em 2013.

AS INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS RECENTES

As doenças multifatoriais permanecem como um desafio terapêutico a ser vencido. Entre elas encontram-se, por exemplo, aquelas crônicas degenerativas não transmissíveis, como artrite reumatoide, Alzheimer, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), psoríase, diabetes e câncer. No início da segunda década do século XXI, algumas inovações terapêuticas marcantes foram descritas para o tratamento de algumas dessas doenças.

A alogliptina (12.24, Nesina®, Takeda, Figura 12.15)[88] é um inibidor de protease dipetidil peptidase 4 (DPP-4), aprovado em 2013, para o tratamento do diabetes tipo II e uso em três tipos de formulações, inclusive em combinação com metilformina (Kazano®) ou com pioglitazona (Oseni®). Foi desenvolvida segundo a estratégia baseada no alvo terapêutico, empregando-se técnicas de ajuda computacional (CALD).

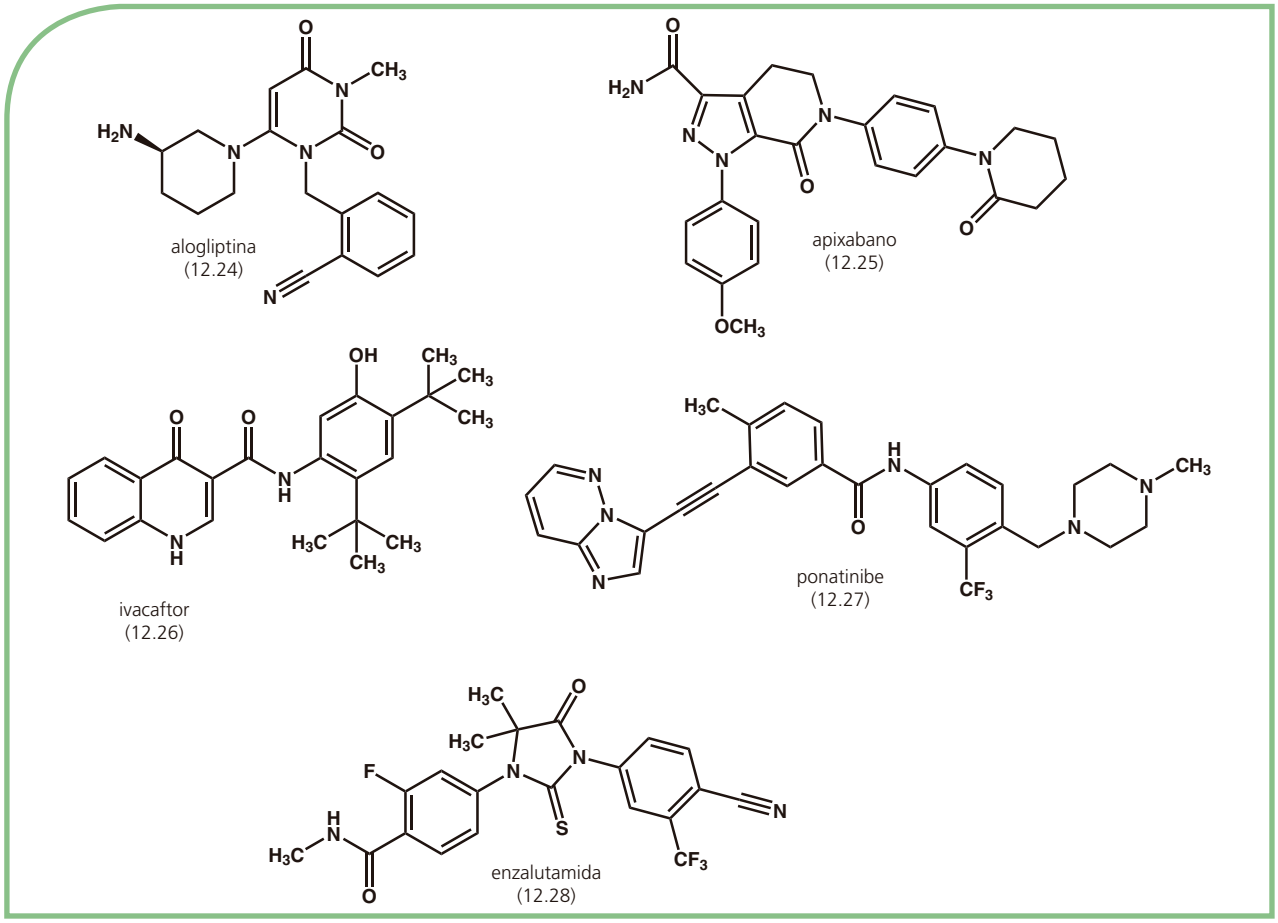


FIGURA **12.15** ▶ ESTRUTURAS DA ALOGLIPTINA (12.24), APIXABANO (12.25), IVACAFTOR (12.26), PONATINIBE (12.27) E ENZALUTAMIDA (12.28) (VIDE O TEXTO PARA AS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS).

O apixabano (12.25, Eliquis®, Pfizer e Bristol-Myers Squibb, Figura 12.15)[89] é um inibidor do fator Xa da cadeia de coagulação que tem como indicação quadros trombóticos que necessitem de efeitos anticoagulantes, inclusive como medicamento preventivo do tromboembolismo venoso. Foi introduzido no mercado em dezembro de 2012.

O ivacaftor (12.26, Kalydeco®, Figura 12.15)[90] foi lançado pela Vertex com indicação para fibrose cística em pacientes com mutação nos genes G551D e atua como potencializador dos reguladores da condutância transmembrânica (CFTR). Foi desenvolvido por aplicação da estratégia do *high-throughput screening* de quimioteca de 228 mil compostos, em ensaios para se identificar CFTR em células doentes.

O ponatinibe (12.27, Iclusig®, Figura 12.15),[91] desenvolvido pela empresa Ariad para o tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC), atua como um multi-inibidor de quinases (p. ex., BCR-ABL, KIT, RET, FLT3), tendo apresentado uma resposta citogenética positiva em 70% dos pacientes tratados.

O enzalutamida (12.28, Xtandi®, Medivation/Astellas, Figura 12.15)[92] foi aprovado em 2012 para o tratamento do câncer de próstata, segundo tipo de maior prevalência em homens, e atua por mecanismo duplo como inibidor do citocromo P17, reduzindo a taxa de testosterona, além de ter propriedades antagonistas de receptores andrógenos.

O apremilaste (12.29, Figura 12.16)[93] é um fármaco de uso oral, inibidor da PDE-4, desenvolvido pela Celgene, EUA, com indicação para doenças inflamatórias crônicas como psoríase, por permitir indiretamente o aumento de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e reduzir a expressão de outras inflamatórias como TNF-α e IL-23. Possui o fragmento ftalimida substituído, semelhante à talidomida (12.30, Figura 12.17) que lhe originou.

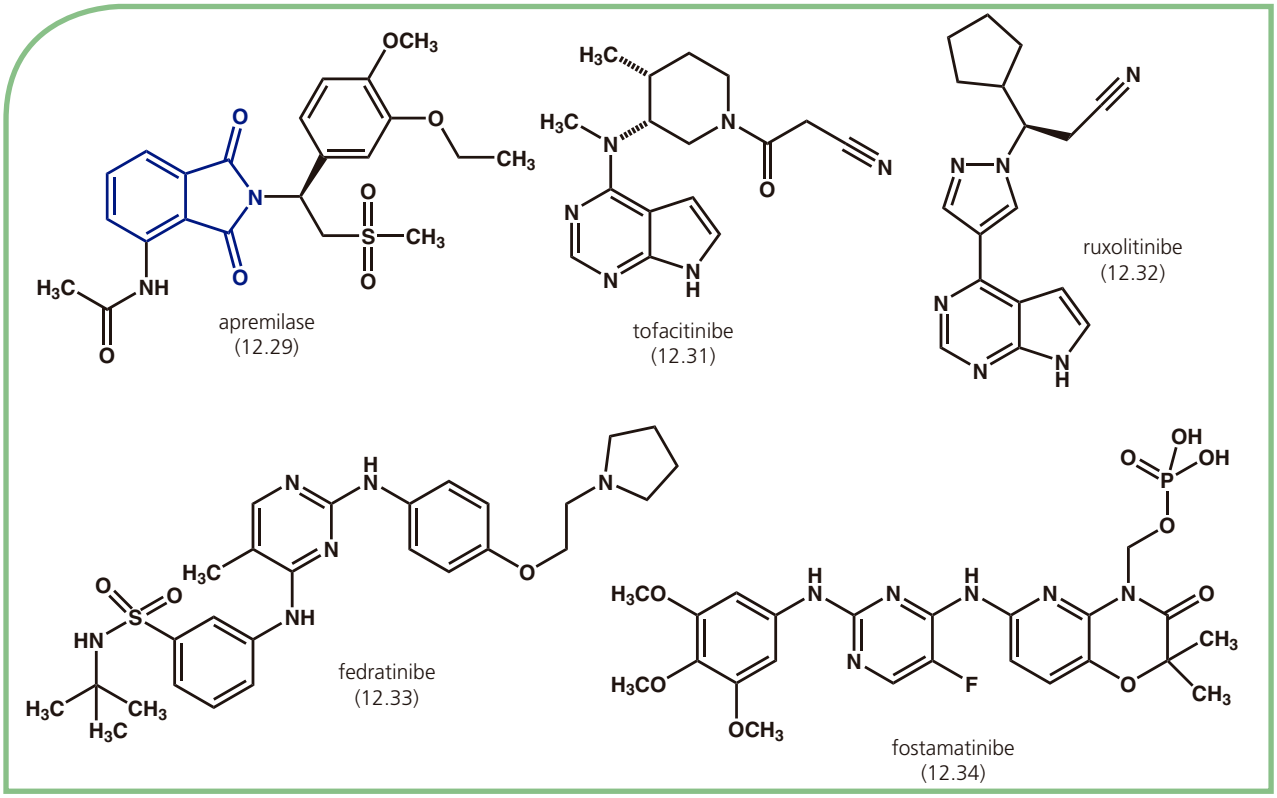


FIGURA **12.16** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO APREMILAST (12.29), TOFACITINIBE (12.31), RUXOLITINIBE (12.32), FEDRATINIBE (12.33) E FOSTAMATINIBE (12.34).

Outro fármaco com a mesma indicação e outro mecanismo farmacológico de ação é o tofacitinibe[94] (12.31; CP-690550, Figura 12.16). Atua como um agente imunomodulador e foi lançado pela Pfizer para o tratamento de quadros inflamatórios crônico-degenerativos, incluindo psoríase e artrite reumatoide. O tofacitinibe é o primeiro inibidor da Janus quinase 3 (JAK3)[95] a ingressar na terapêutica, aprovado em novembro de 2012[96] pelo FDA-EUA e considerado o mais moderno medicamento capaz de modificar os sintomas das doenças reumáticas crônicas (DMARDs). Estes novos medicamentos são alternativas aos biofármacos inibidores dos efeitos de TNF-α, como adalimumab,[84] infliximab[86,87] e etanercept,[85] mencionados anteriormente, e têm sido largamente empregados no controle destas doenças, mas com elevados custos do tratamento. O lançamento do tofacitinibe (12.31, Xeljanz®, Pfizer, Figura 12.16)[94] abriu novas perspectivas para o controle da artrite reumatoide e da psoríase, entre outras doenças inflamatórias crônico-degenerativas.

Outras novas conquistas terapêuticas para o tratamento destas doenças, feitas a partir de 2011, são os inibidores de Janus quinase 2 (JAK2),[95] ruxolitinibe (12.32; Jakafi®, Incyte & Novartis, Figura 12.16),[97] fedratinibe (12.33; SAR302503, Sanofi-Aventis, Figura 12.16)[98] e fostamatinibe (12.34, Rigel Pharmaceuticals, Figura 12.16)[98] que é o primeiro agente oral que atua como inibidor de TK tecido-específica, que tem se mostrado superior ao emprego de biofármacos anti-TNFα[84] em determinados pacientes.

O mercado de fármacos para o tratamento destas doenças inflamatórias crônicas foi estimado em *ca*. US$ 9 bilhões para 2020.

Os laboratórios GSK lograram a aprovação de dois novos fármacos anticâncer que atuam por meio de novos mecanismos, representando inovações farmacêuticas significativas. O dabrafenibe[99] (12.35, Tafinlar®, Figura 12.18) é um agente indicado para o tratamento do melanoma metastático, associado com mutação do gene BRAF, que atua como inibidor da

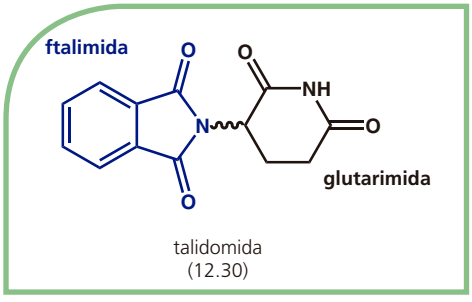


FIGURA **12.17** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DA TALIDOMIDA (12.30)

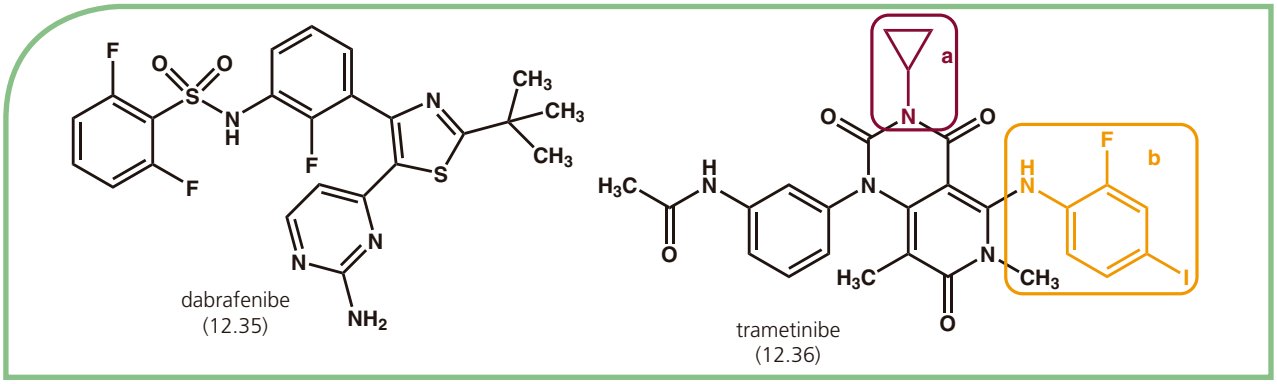


FIGURA **12.18** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO DABRATINIBE (12.35) E TRAMETINIBE (12.36).

quinase B-Raf envolvida na regulação da proliferação celular. Um segundo fármaco, trametinibe[99,100] (12.36, Mekinist®, Figura 12.18) possui em sua estrutura uma subunidade *N*-ciclopropila (**a**, Figura 12.18) e um anel 2-fluor-4-iodoanilina substituído (**b**, Figura 12.18) pouco usuais. Este fármaco, indicado para o tratamento do melanoma metastático, é o primeiro inibidor de fosfoquinase mitógeno ativada (MAPK)/ ERK quinase (MEK1 e MEK2), envolvida na regulação da proliferação celular.

Neste capítulo, vimos um panorama da inovação em fármacos e medicamentos, a importância da química medicinal e os modelos de gestão da inovação na indústria farmacêutica, assim como sua importância na competitividade do setor que emprega, em média, 11 mil doutores/empresa para desempenharem as atividades de P&D visando a inovação.[101] Uma importante e recente publicação de Bennani,[102] vice-presidente de inovação da Vertex, alerta para a necessidade de iniciativas criativas na IF para a plena recuperação da capacidade de inovar e, consequentemente, de se descobrir novos fármacos capazes de fazer a diferença no estado de saúde da humanidade, e destaca a frase de Paul Janssen, constante de seu memorial: "*A good scientist is someone who succeeds in getting the different scientific disciplines to work in harmony with one another*".[103]

REFERÊNCIAS

1. Drews J, Ryser S. Drug development: the role of innovation in drug development. Nat Biotechnol. 1997;15:1318-9.

2. Engelhardt HT Jr, Garrett JR, editors. Innovation and the pharmaceutical industry: critical reflections on the virtues of profit. Salem: M & M Scrivener; c2008.

3. Jungmittag A, Reger G, Reiss T, editors. Changing innovation in the pharmaceutical industry: globalization and new ways of drug development. Berlin: Springer-Verlag; 2000.

4. Kesselheim AS, Avorn J. The most transformative drugs of the past 25 years: a survey of physicians. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(6):425-31.

5. Annan K. A challenge to the world's scientists. Science. 2003;299:1485-6.

6. Millenium Development Goals [Internet]. New York: United Nations; 2014 [capturado em 10 mar. 2014]. We can end poverty. Acesso em: http://www.un.org/millenniumgoals/poverty.shtml.

7. Uppenbrink J, Mervis J. An information revolution. Science. 2000;287(5460):1951.

8. Kennedy D. Drug discovery: editorial. Science. 2004;303(5665):1729.

9. Noble ME, Endicott JA, Johnson LN. Protein kinase inhibitors: insights into drug design from structure. Science. 2004;303(5665):1800-5.

10. Jorgensen WL. The many roles of computation in drug discovery. Science. 2004;303(5665):1813-8.

11. Harrison C. Cancer: identifying drug-genotype interactions. Nat Rev Drug Discov. 2009;8:109.

12. Brazil M. Surveying the kinome. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:279.

13. Nobelprize.org [Internet]. Stockholm: Nobel Media; c2014 [capturado em 10 mar. 2014]. The Nobel prize in chemistry 2013. Acesso em: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/.

14. Laufer S, Holzgrabe U, Steinhilber D. Drug discovery: a modern decathlon. Angew Chem Int Ed Engl. 2013;52(15):4072-6.

15. Wild H, Huwe C, Lessl M. "Collaborative innovation": regaining the edge in drug discovery. Angew Chem Int Ed Engl. 2013;52(10):2684-7.

16. Lima LM. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. Quím Nova. 2007;30(6):1456-68.

17. Bastos RS, Silva BV, Pinto AC. A química medicinal brasileira de 1998 a 2008 nos periódicos Journal of Medicinal Chemistry, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters e European Journal of Medicinal Chemistry. Revista Virtual de Química. 2009;1(1):67-86.

18. Barreiro EJ. A química medicinal e o paradigma do composto-protótipo. Revista Virtual de Química. 2009;1(1):26-34.

19. Mullin R. The future is now. Chemical and Emgineering News. 2013;91(49):12-7.

20. Ganellin R, Duncan W. Obituary: James Black (1924-2010). Nature. 2010;464(7293):1292.

21. Page CP, Schaffhausen J, Shankley NP. The scientific legacy of Sir James W. Black. Trends Pharmacol Sci. 2011;32(4):181-2.

22. Li JJ, Blockbuster drugs: the rise and decline of the pharmaceutical industry. Oxford: Oxford University; 2014. p. 5-25.

23. Ganellin CR. Cimetidine. In: Lednicer D, editor. Chronicles of drug discovery. New York: Wiley; 1982. v. 1, p. 1-38.

24. American Chemical Society. Tagamet: the discovery of Histamine H2 -receptor antagonists [Internet].Washington: ACS; 1997 [capturado em 27 dez. 2013]. Disponível em: http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/cimetidinetagamet.html.

25. Barreiro EJ, Pinto AC. Oportunidades e desafios para a inovação em fármacos: agora ou nunca! Revista Virtual de Química. 2013;5(6):1059-74.

26. Farmaco.ufrj.br [Internet]. Rio de Janeiro: UFRJ; 2014 [capturado em 11 mar. 2014]. Farmacologia e química medicinal: mestrado e doutorado. Acesso em: www.farmaco.ufrj.br/posgraduacao/index.html.

27. Kornberg A. The two cultures: chemistry and biology. Biochemistry. 1987;26(22):6888-91.

28. Rydzewski RM. Real world drug discovery: a chemist's guide to biotech and pharmaceutical research. Oxford: Elsevier; 2008.

29. Patchett AA. 2002 Alfred Burger Award Address in Medicinal Chemistry. Natural products and design: interrelated approaches in drug discovery. J Med Chem. 2002;45(26):5609-16.

30. Vacca JP, Holloway MK, Dorsey BD, Hungate RW, Guare JP. HIV protease inhibitors useful for the treatment of AIDS. European Patent Application. EP541168. 1991 May 12.

31. Dorsey BD, Levin RB, McDaniel SL, Vacca JP, Guare JP, Darke PL, et al. L-735,524: the design of a potent and orally bioavailable HIV protease inhibitor. J Med Chem. 1994;37(21):3443-51.

32. Lin JH, Ostovic D, Vacca JP. The integration of medicinal chemistry, drug metabolism, and pharmaceutic research and development in drug discovery and development: the story of Crixivan®, an HIV protease inhibitor. In: Borchardt RT, Freidinger RM, Sawer TK, Smith PL, editors. Integration of pharmaceutical discovery and development: case histories. New York: Plenum; 1998. p. 233-55.

33. Vacca JP, Dorsey BD, Schleif WA, Levin RB, McDaniel SL, Darke PL, et al. L-735,524: an orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(9):4096-4100.

34. Mullard A. 2010 FDA drug approvals. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:82-5.

35. Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? Nat Rev Drug Discov. 2011;10(7):507-19.

36. News in brief. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(7):507.

37. Gambardella A. Competitive advantages from in-house scientific research: the US pharmaceutical industry in the 1980s. Research Policy. 1992;21(5):391-407.

38. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:191-200.

39. Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(6):428-38.

40. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:203-14.

41. Toole AA. The impact of public basic research on industrial innovation: evidence from the pharmaceutical industry. Research Policy. 2012;41(1):1-12.

42. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition: a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:551-9.

43. Jones D. Diabetes field cautiously upbeat despite possible setback for leading SGLT2 inhibitor. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(9):645-6.

44. News in brief. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(11):835.

45. Imamura M, Nakanishi K, Suzuki T, Ikegai K, Shiraki R, Ogiyama T, et al. Discovery of ipragliflozin (ASP1941): a novel C-glucoside with benzothiophene structure as a potent and selective sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Bioorg Med Chem. 2012;20(10):3263-79.

46. Lima LM, Barreiro EJ. Bioisosterism: an useful strategy for molecular modification and drug design. Curr Med Chem. 2005;12(1):23-49.

47. Meanwell NA. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. J Med Chem. 2011;54(8):2529-91.

48. Agarwal P, Sanseau P, Cardon LR. Novelty in the target landscape of the pharmaceutical industry. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(8):575-6.

49. Barnes MR, Harland L, Foord SM, Hall MD, Dix I, Thomas S, et al. Lowering industry firewalls: pre-competitive informatics initiatives in drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(9):701-8.

50. Harnessing open innovation. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(5):344-5.

51. Niedergassel B, Leker J. Open innovation: chances and challenges for the pharmaceutical industry. Future Med Chem. 2009;1(7):1197-200.

52. Hunter J, Stephens S. Is open innovation the way forward for big pharma? Nat Rev Drug Discov. 2010;9:87-8.

53. Kneller R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(11):867-82.

54. Goldman M. Reflections on the Innovative Medicines Initiative. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(5):321-2.

55. Munos B. Lessons for 60 years of pharmaceutical innovation. Nat Rev Drug Discov. 2009;8:959-68.

56. Jorgensen WL. Challenges for academic drug discovery. Angew Chem Int Ed Engl. 2012;51(47):11680-4.

57. Huryn DM. Drug discovery in an academic setting: playing to the strengths. ACS Med Chem Lett. 2013;4(3):313-15.

58. Frye S, Crosby M, Edwards T, Juliano R. US academic drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:409-10.

59. Tralau-Stewart CJ, Wyatt CA, Kleyn DE, Ayad A. Drug discovery: new models for industry-academic partnerships. Drug Discov Today. 2009;14(1-2):95-101.

60. Wyatt PG. The emerging academic drug-discovery sector. Future Med Chem. 2009;1(6):1013-7.

61. Paranhos J. Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação brasileiro. Rio de Janeiro: EduERJ; 2012.

62. Bronson J, Dhar M, Ewing W, Lonberg N. To market, to market-2011. Annu Rep Med Chem. 2012;47:499:569.

63. Bronson J, Dhar M, Ewing W, Lonberg N. To market, to market-2010. Annu Rep Med Chem. 2011;46:433-502.

64. Hegde S, Schmidt M. To market, to market-2009. Annu Rep Med Chem. 2010;45:466-537.

65. Hegde S, Schmidt M. To market, to market-2008. Annu Rep Med Chem. 2009;44:577-632.

66. Hegde S, Schmidt M. To market, to market-2007. Annu Rep Med Chem. 2008;43:455-97.

67. Hegde S, Schmidt M. To market, to market-2006. Annu Rep Med Chem. 2007;42:505-54.

68. Hegde S, Schmidt M. To market, to market-2005. Annu Rep Med Chem. 2006;41:439-77.

69. Hegde S, Schmidt M. To market, to market-2004. Annu Rep Med Chem. 2005;40:443-73.

70. Hegde S, Carter J. To market, to market-2003. Annu Rep Med Chem. 2004;39:335-68.

71. Boyer-Joubert C, Lorthiois E, Moreau F. To market, to market-2002. Annu Rep Med Chem. 2003;38:347-74.

72. Bernardelli P, Gaudillière B, Vergne F. To market, to market-2001. Annu Rep Med Chem. 2002;37:257-77.

73. Gaudillière B, Bernardelli P, Berna P. To market, to market-2000. Annu Rep Med Chem. 2001;36:293-318.

74. Gaudillière B, Berna P. To market, to market-1999. Annu Rep Med Chem. 2000;35:331-56.

75. Gaudillière B. To market, to market-1999. Annu Rep Med Chem. 1999;34:317-38.

76. Campbell SF. Science, art and drug discovery: a personal perspective. Clin Sci (Lond). 2000;99(4):255-60.

77. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(11):879-90.

78. Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(3):179-91.

79. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(2):132-9.

80. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. Nat Rev Drug Discov. 2002;1(7):493-502.

81. Drews J. Case histories, magic bullets and the state of drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(8):635-40.

82. Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Gefitinib. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(7):515-6.

83. Dowell J, Minna JD, Kirkpatrick P. Erlotinib hydrochloride. Nat Rev Drug Discov. 2005;4(1):13-4.

84. Bain B, Brazil M. Adalimumab. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(9):693-94.

85. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2010;9:767-74.

86. Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF-alpha therapies: the next generation. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(9):736-46.

87. Stoll JG, Yasothan U. Rheumatoid arthritis market. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(9):693-4.

88. Ashiya M, Smith RET. Non-insulin therapies for type 2 diabetes. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(10):777-8.

89. Trial watch: apixaban beats warfarin in stroke trial. Nat Rev Drug Discov. 2011;10:802-3.

90. Davis PB, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ivacaftor. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(5):349-50.

91. Inui E. Market watch: upcoming market catalysts in Q1 2013. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(1):12.

92. Trewartha D, Carter K. Advances in prostate cancer treatment. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(11):823-4.

93. Harrison C. Trial watch: PDE4 inhibitor leads wave of target-specific oral psoriasis drugs. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(5):335.

94. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor in active ulcerative colitis. N Engl J Med. 2012;367:616:24.

95. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J, Verstovsek S. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasias and beyond. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(2):127-40.

96. Tse MT, Kirkpatrick P. 2012 in reflection. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:8-10.

97. Mesa RA, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ruxolitinib. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:103-4.

98. Nguyen K. Market watch: upcoming market catalysts in Q2 2013. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(4):254.

99. FDA approvals for first half of 2013. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:568.

100. Opar A. New class of kinase inhibitors poised to join the anticancer arsenal. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(11):819-20.

101. Schuhmacher A, Germann PG, Trill H, Gassmann O. Models for open innovation in the pharmaceutical industry. Drug Discov Today. 2013;18(23-24):1133-7.

102. Bennani YL. Drug discovery in the next decade: innovation needed ASAP. Drug Discov Today. 2011;16(17-18):779-92.

103. Galemmo RA Jr, Janssens FE, Lewi PJ, Maryanoff BE. Memorial issue in honor of Dr. Paul A.J. Janssen preface. J Med Chem. 2005;48(6):1685.

LEITURA SUPLEMENTAR

Bollag G, Tsai J, Zhang J, Zhang C, Ibrahim P, Nolop K, et al. Vemurafenibe: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. Nat Rev Drug Discov. 2012;11(11):873-86.

Costantino L, Barlocco D. Designed multiple ligands: basic research vs clinical outcomes. Curr Med Chem. 2012;19(20):3353-87.

Fishburn CS. Translational research: the changing landscape of drug discovery. Drug Discov Today. 2013;18(9-10):487-94.

Hornberg JJ. Simple drugs do not cure complex diseases: the need for multi-target drugs. In: Morphy JR, Harris CJ, editors. Designing multi-target drugs. Royal Society of Chemistry; 2012. p. 1-13. RSC Drug Discovery Series, n. 21.

Imming P, Sinning C, Meyer A. Drugs, their targets and the nature and number of drug targets. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(10):821-34.

Oliveira NB. Inovação e produção na química fina. Quím Nova. 2005;28 Supl:S79-85.

Pinto AC, Barreiro EJ. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. Quím Nova. 2013;36(10):1557-60.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

13

EXERCÍCIOS TUTORIAIS

Neste capítulo estão formulados 30 exercícios que representam a aplicação dos fundamentos e princípios estudados nos capítulos anteriores. A resolução de alguns desses exercícios está descrita detalhadamente no capítulo seguinte.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.1

Os derivados 5,5-dissubstituídos do ácido barbitúrico (1-6) (Figura 13.1.1) são fármacos que exercem comprovada ação anticonvulsivante, mediada por dois mecanismos distintos: a) ação indireta sobre receptores $GABA_A$ ao nível do SNC, aumentando a condutância da membrana aos íons Cl^-; b) ação estabilizadora de membrana inespecífica.

Sabendo-se que as substâncias (1-6) (Quadro 13.1.1) são fármacos desta classe que apresentam importantes propriedades anticonvulsivantes:

1.1) Correlacione os dados descritos no Quadro 13.1.1 com aqueles do Quadro 13.1.2, levando em consideração o padrão de substituição **R** e **R'**.

1.2) Formule uma explicação para a observação de que três compostos diferentes apresentam o mesmo Log P e, consequentemente, a mesma atividade biológica (Quadro 13.1.2).

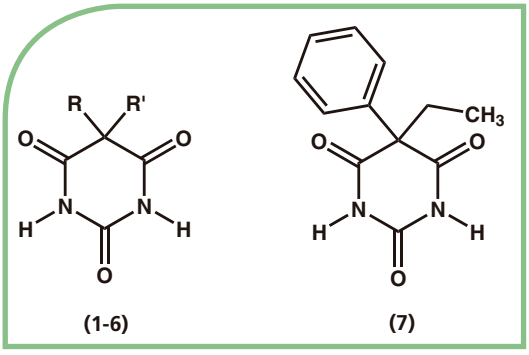


FIGURA **13.1.1** ► DERIVADOS BARBITÚRICOS 5,5-DISSUBSTITUÍDOS 1-7.

1.3) Use a tabela de constantes e a equação de Hansch, incluída no Capítulo 15, para calcular o Log P do fenobarbital (7).

QUADRO 13.1.1 ▶ PADRÃO DE SUBSTITUIÇÃO DOS DERIVADOS DO ÁCIDO BARBITÚRICO (1-6)

COMPOSTO	R	R´
1	Et	Et
2	*n*-Pr	*i*-Pr
3	Et	*i*-Pr
4	Et	*i*-Bu
5	Et	*n*-Bu
6	Et	*s*-Bu

QUADRO 13.1.2 ▶ CORRELAÇÃO ENTRE O COEFICIENTE DE PARTIÇÃO (LOG P) E A ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DOS BARBITURATOS (1-6)

LOG P	LOG (1/C)
1,65	3,72
0,95	3,30
1,45	3,63
0,65	3,09
1,45	3,63
1,45	3,63

P = Coeficiente de partição *n*-octanol:água
C = Concentração inibitória da substância

1.4) Sabendo que o grau de lipofilicidade de um fármaco é de fundamental importância para a ação ao nível do SNC, indique com base nos dados anteriormente obtidos qual perfil de bioatividade você esperaria, comparando o fenobarbital (7) com o composto identificado como o mais ativo da série (1-6).

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.2

Na busca de novos antagonistas específicos de receptores de dopamina D_1 e D_2, os compostos 1, 2 e 3 (Figura 13.2.1), derivados do indano, foram desenvolvidos apresentando o índice de afinidade descrito no Quadro 13.2.1. Com base nos princípios de estereoquímica aplicados à ação de fármacos, explique, racionalmente, porque os compostos 1 e 2 mostraram-se mais seletivos para receptores D_1, enquanto o composto 3 apresentou maior afinidade por receptores D_2.

QUADRO 13.2.1 ▶ ATIVIDADE DOS DERIVADOS (1-3) COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D_1 E D_2

COMPOSTO	LIGAÇÃO COM RECEPTOR DOPAMINÉRGICO IC_{50} (nM)	
	D_1	D_2
1	9,5	12,0
2	12,0	19,0
3	23,0	5,1

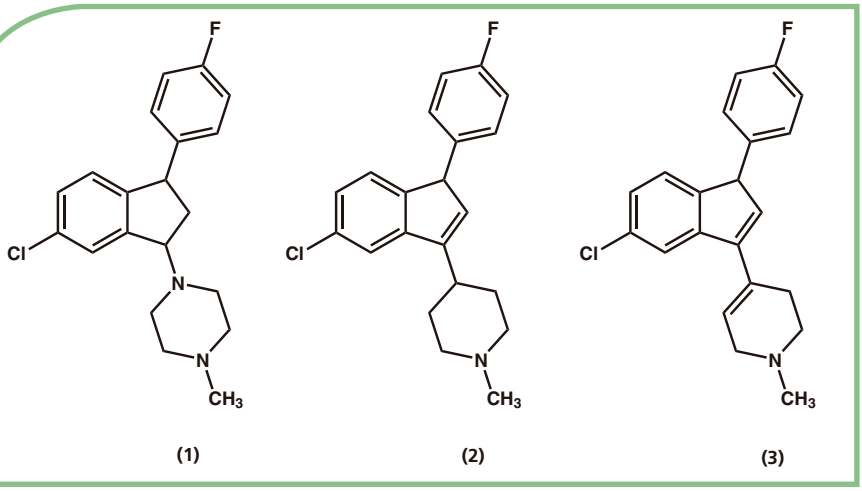


FIGURA **13.2.1** ▶ DERIVADOS INDÂNICOS E INDÊNICOS 1-3.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.3

O ácido γ-aminobutírico (GABA, [1]) é um importante neurorregulador com ação inibitória sobre o sistema nervoso central (SNC). Distúrbios na biossíntese ou metabolização deste aminoácido podem levar ao desenvolvimento da epilepsia. Entretanto, o emprego de GABA (1) em terapia de reposição não ocasiona um retrocesso do quadro patológico, devido às baixas concentrações que atingem o SNC, em função de sua reduzida lipofilicidade. Por sua vez, análogos lipofílicos de GABA (1), por exemplo, gabapentina (2) e os derivados cíclicos (3-6, Figura 13.3.1), apresentam importantes propriedades anticonvulsivantes (Quadro 13.3.1).

3.1) Represente as conformações mais estáveis do composto 2 e explique o perfil de sua afinidade *versus* o agonista natural (1);
3.2) Explique por que os derivados 3 e 5 mostraram-se inativos quando comparados com 4 e 6.

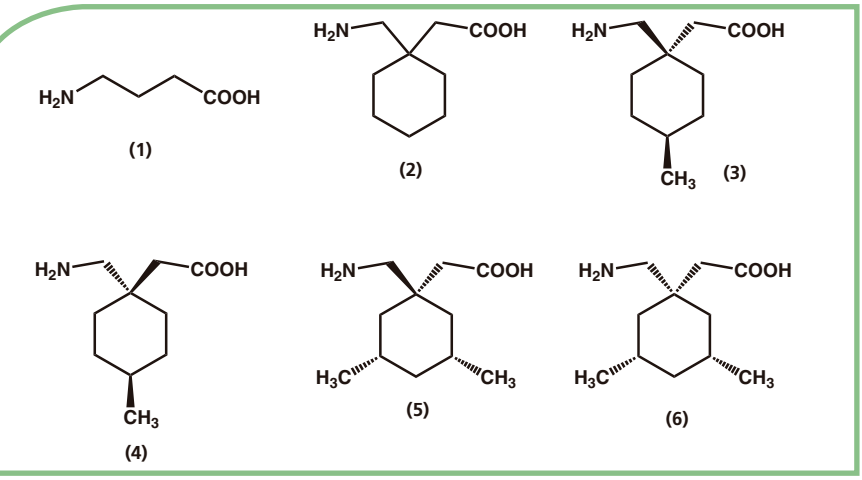


FIGURA **13.3.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO GABA (1), DA GABAPENTINA (2) E SEUS ANÁLOGOS METILADOS 3-6.

QUADRO **13.3.1** ▶ AFINIDADE DOS COMPOSTOS (2-6) PELO RECEPTOR GABAÉRGICO

COMPOSTO	AFINIDADE (IC_{50} μM)
2	0,140
3	17% a 10 μM
4	0,420
5	38% a 10 μM
6	0,143

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.4

No âmbito de um programa de pesquisas de novos agentes antiglaucoma, uma das abordagens com potencial aplicação terapêutica reside na supressão da formação do humor aquoso através da inibição da anidrase carbônica (CA). Neste contexto, o diurético acetazolamida (1) e os análogos 2-4 (Figura 13.4.1) foram avaliados quanto às suas propriedades físico-químicas e inibição de CA, visando maximizar a absorção transcorneal, conforme ilustrado no Quadro 13.4.1.

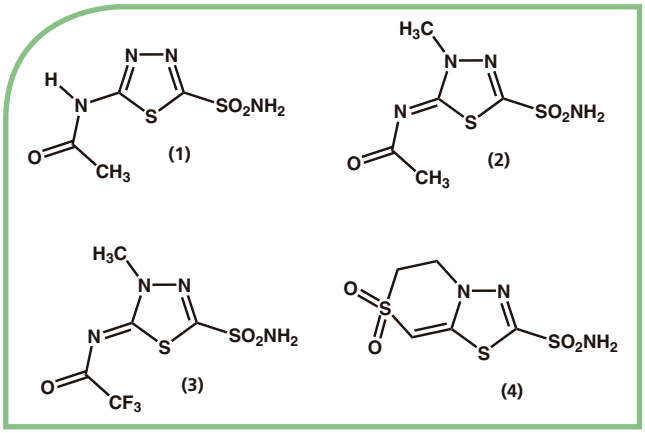


FIGURA **13.4.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DA ACETAZOLAMIDA (1) E DOS ANÁLOGOS 2-4.

QUADRO **13.4.1** ▶ CORRELAÇÃO ENTRE O pKa E O COEFICIENTE DE PARTIÇÃO DOS COMPOSTOS (1-4) E A INIBIÇÃO *IN VITRO* DA ANIDRASE CARBÔNICA

COMPOSTO	pKa	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO $CHCl_3$/TAMPÃO (pH 7,4)	INIBIÇÃO *IN VITRO* DA ANIDRASE CARBÔNICA (IC_{50}, X 10^{-8}M)
1	7,4	0,001	2
2	7,4	0,06	2
3	6,6	0,3	2
4	6,7	0,006	1,4

4.1) Explique a diferença de pKa entre os derivados 1-2 *versus* 3-4.

4.2) Considerando os dados experimentais, eleja a substância que pode ser considerada aquela com o melhor perfil farmacoterapêutico *in vivo*, quanto à redução da pressão intraocular.*

* Os compostos são veiculados como uma solução aquosa saturada de pH = 7,5.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.5

O (*R*)-pronetalol (2) (Figura 13.5.1) foi descrito na década de 60 como um antagonista de receptores β-adrenérgicos, destituído de ação agonista parcial. Entretanto, no final desta

mesma década, o (*R*)-pronetalol foi substituído terapeuticamente pelo (*S*)-propranolol (3), devido ao seu perfil de carcinogenicidade. Considerando que 2 e 3 atuam no mesmo sítio receptor, o qual responde estereoespecificamente ao agonista (*R*)-isoproterenol (1), formule uma explicação para a configuração absoluta do eutômero de 2 ser inversa àquela de 3.

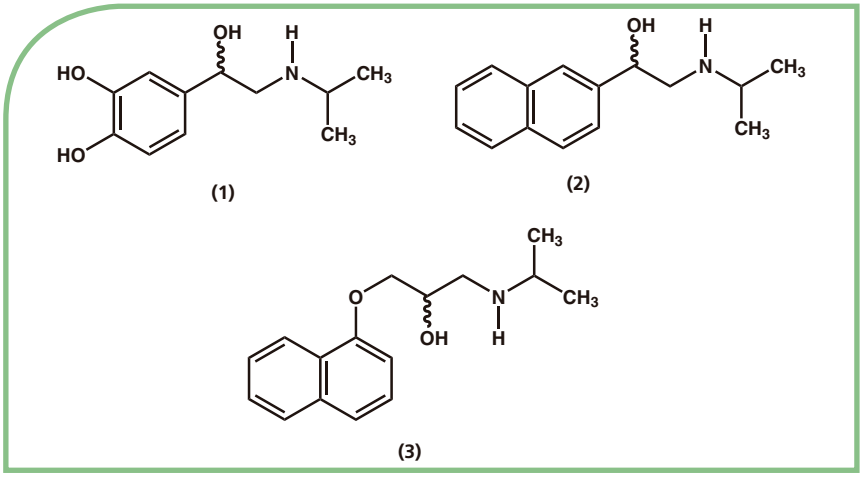


FIGURA **13.5.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO ISOPROTERENOL (1) E DOS ANTAGONISTAS β-ADRENÉRGICOS 2-3.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.6

No âmbito de pesquisas por novos agentes anti-hipertensivos, o desenvolvimento de fármacos que interferem no sistema renina-angiotensina tem merecido importante destaque devido à relevância dessa via bioquímica no controle da pressão arterial. Entre as possíveis classes de fármacos que modulam este sistema encontram-se os inibidores peptideomiméticos da enzima renina. Entretanto, esta classe de substâncias apresenta uma baixa biodisponibilidade por via oral quando comparada àquela mostrada por inibidores não peptídicos. Desta forma, Hamilton e colaboradores[1] resolveram investigar a influência das propriedades físico-químicas na otimização estrutural de novos inibidores peptideomiméticos de renina (1-6, Figura 13.6.1), listados no Quadro 13.6.1 com seus respectivos pKa's.

6.1) Correlacione as estruturas do Quadro 13.6.1 com os valores de coeficiente de partição do Quadro 13.6.2 e, levando em consideração os valores de pKa, eleja entre os compostos 1-6 aquele que você considera que apresenta melhor perfil de biodisponibilidade por via oral.

6.2) Calcule o valor do Log P teórico do derivado (7, Figura 13.6.1) e indique qual sua expectativa quanto à biodisponibilidade comparada com o composto previamente eleito.

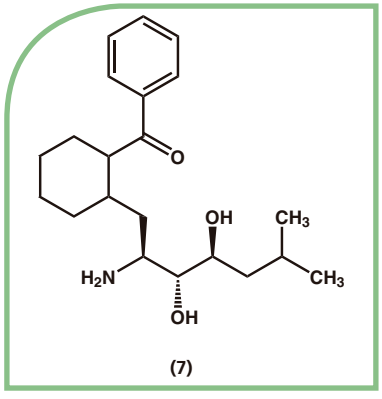
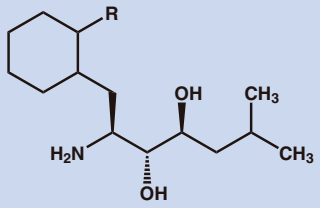
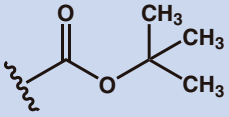
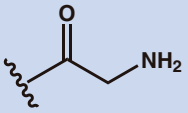
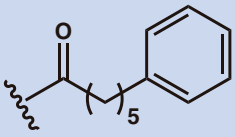
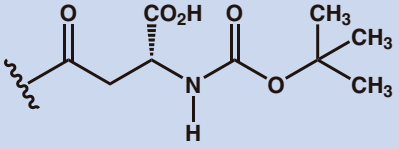
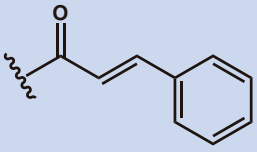


FIGURA **13.6.1** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO DERIVADO 7.

QUADRO **13.6.1** ▶ ESTRUTURA E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE INIBIDORES PEPTIDEOMIMÉTICOS DE RENINA



(1-6)

COMPOSTO	R	pKa
1	H	9,3
2		---
3		7,5
4		---
5		4,7
6		---

QUADRO **13.6.2** ▶ COEFICIENTE DE PARTIÇÃO DOS INIBIDORES PEPTIDEOMIMÉTICOS DE RENINA (S-Z)

SUBSTÂNCIA	LOG P
S	1,86
T	2,06
U	4,66
V	3,98
X	1,52
Z	3,61

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.7

O fator de ativação plaquetária (PAF) é um fosfolipídeo endógeno com potente ação estimulante do processo de agregação e desgranulação plaquetária (Figura 13.7.1). A

disfunção deste mecanismo de hemostasia leva ao desenvolvimento da trombose, que contribui para a morte de cerca de 3 milhões de pessoas por ano, destacando-se entre as doenças associadas ao aparelho cardiovascular. No intuito de se obter novos fármacos capazes de controlar o acidente trombótico, descobriu-se, recentemente, que uma série de produtos naturais brasileiros análogos à veraguensina apresentava importantes propriedades antiagregantes plaquetárias como antagonistas do biorreceptor do PAF. Entre as furanolignanas que apresentaram melhor perfil farmacoterapêutico nesta classe de compostos, destacam-se os derivados 1-5 (Figura 13.7.1), os quais se caracterizam como estereoisômeros ao nível dos substituintes do anel tetra-hidrofurânico.

7.1) Explique, à luz dos conceitos de estereoquímica aplicados à ação de fármacos, as diferenças de atividade entre os compostos 1-5.

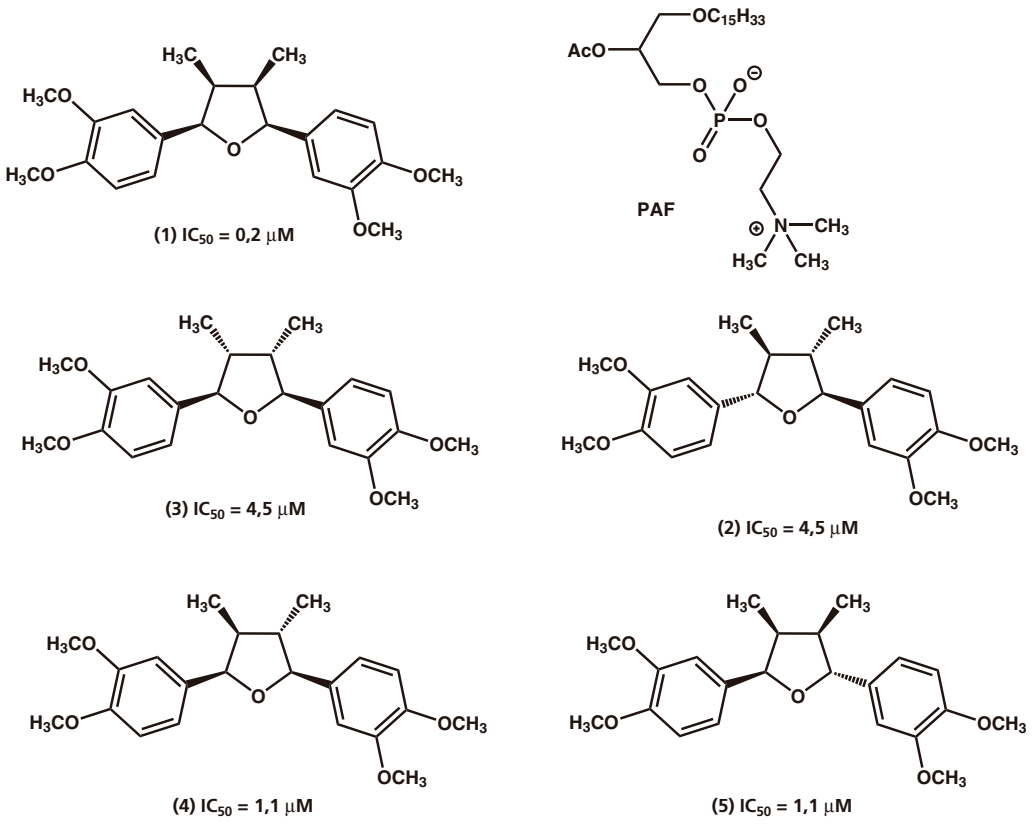


FIGURA **13.7.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO PAF (1) E DOS ANTAGONISTAS DE BIORRECEPTORES DO PAF **1-5.**

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.8

A fluoxetina (1) (Figura 13.8.1) inibe seletivamente a recaptação de serotonina nas sinapses do SNC. A forma racêmica de 1 é usada no tratamento da depressão e outras patologias associadas, como a ansiedade. Os enantiômeros (*R*)-(1) e (*S*)-(1) mostraram atividade antisserotoninérgica similar. Recentemente, Corey e colaboradores[2] descreveram a síntese do derivado piperidínico (2) (Figura 13.8.1), que apresentou atividade inibidora da captação de serotonina superior àquela de 1. Neste contexto, com base nos conceitos de estereoquímica aplicados à ação de fármacos, pergunta-se:

8.1) Apesar de ambos os enantiômeros de 1 apresentarem atividade similar, quais as eventuais vantagens e limitações do uso terapêutico da mistura racêmica?
8.2) Como se explicaria o fato de o composto 2 ser mais ativo *in vivo* que o 1?

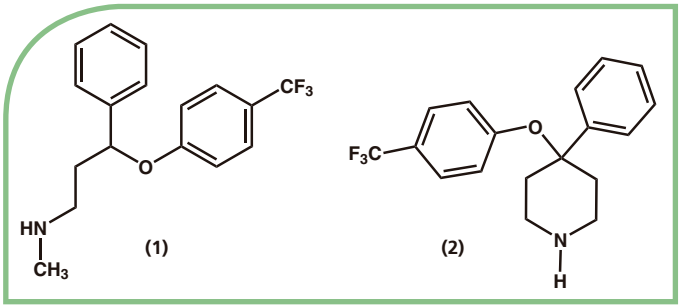


FIGURA **13.8.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DA FLUOXETINA (1) E SEU ANÁLOGO PIPERIDÍNICO **2**.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.9

Cinco fármacos (1-5, Figura 13.9.1) apresentam as taxas de reabsorção tubular ilustradas no Quadro 13.9.1. Considerando suas estruturas e respectivos coeficientes de ionização, proponha sua correlação com os índices numéricos de reabsorção apresentados no Quadro 13.9.1.

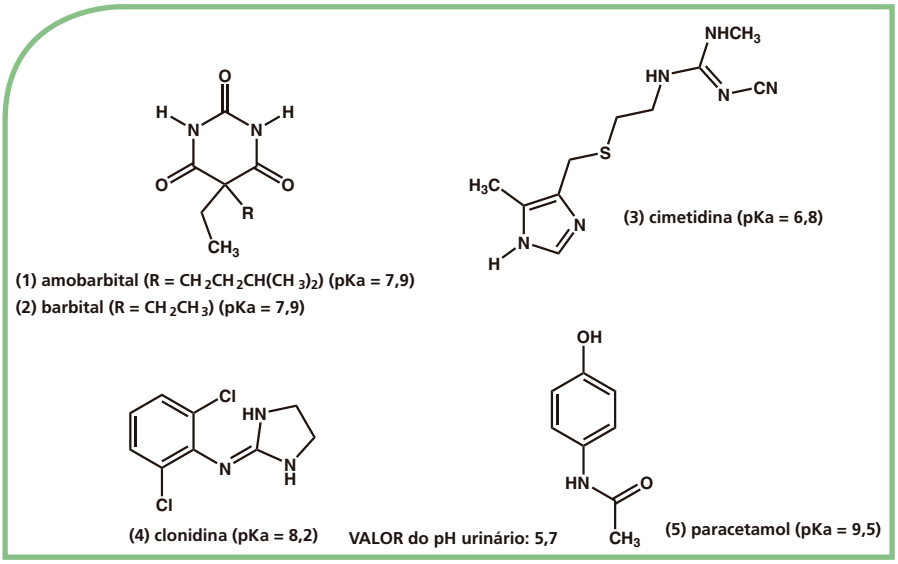


FIGURA **13.9.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS FÁRMACOS **1-5**.

QUADRO **13.9.1** ▶ TAXA DE REABSORÇÃO TUBULAR DOS FÁRMACOS I-V

SUBSTÂNCIA	TAXA DE REABSORÇÃO
I	99%
II	90%
III	78%
IV	15%
V	1%

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.10

Analisando as estruturas químicas das succinimidas A e B (Figura 13.10.1), proponha uma razão molecular para que o derivado A seja ativo como anticonvulsivante e o outro totalmente destituído desta ação terapêutica. Com base na sua resposta anterior, proponha uma modificação molecular na estrutura A que resulte em um análogo mais potente. Indique comparativamente qual entre os três compostos (incluindo o indicado) deve apresentar melhor perfil de biodisponibilidade oral.

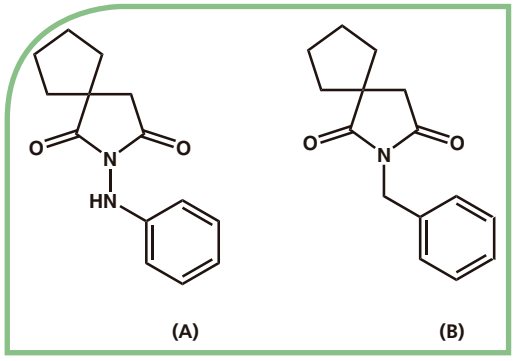


FIGURA **13.10.1** ▶ ESTRUTURAS DAS SUCCINIMIDAS **A** E **B**.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.11

Diversos corticosteroides são largamente utilizados em terapêutica, sendo os compostos descritos a seguir dois exemplos desta classe de fármacos (Figura 13.11.1). Considerando as diferenças entre as propriedades físico-químicas destes dois compostos, explique, à luz de suas diferenças estruturais, os diferentes perfis de biodisponibilidade evidenciados por meio da análise das curvas de concentração plasmática A e B (Figura 13.11.2), elegendo o corticosteroide responsável para cada uma delas e admitindo que a via de administração seja a mesma e a dose administrada seja equivalente.

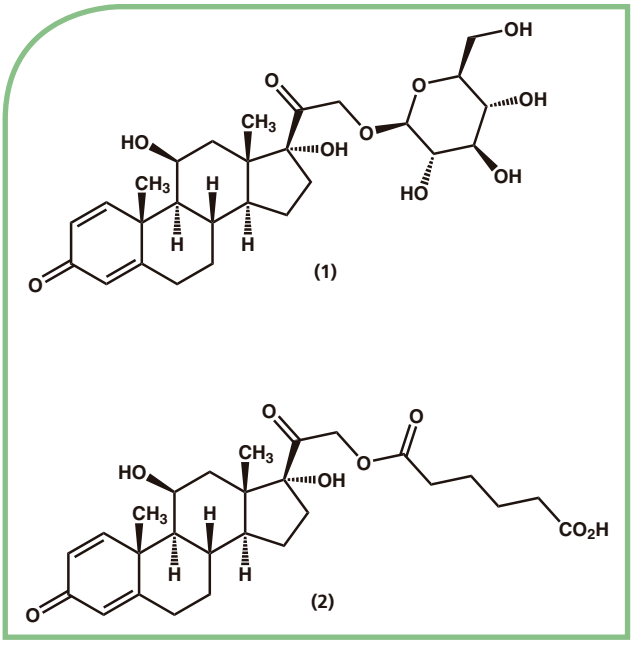


FIGURA **13.11.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS DERIVADOS **1** E **2**.

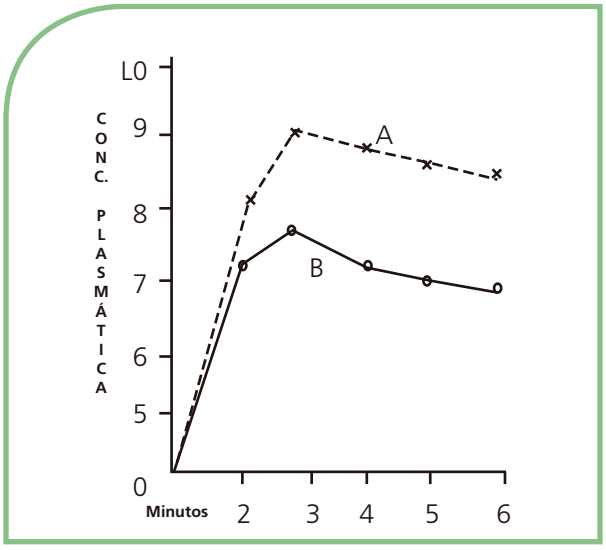


FIGURA **13.11.2** ▶ CURVAS DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DOS CORTICOSTEROIDES 1 E 2.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.12

A Figura 13.12.1 a seguir revela os principais pontos de interação do antagonista bifenilimidazólico losartana com o receptor de angiotensina II (AT_1), principal peptídeo vasoconstritor endógeno. Estes derivados imidazólicos constituem uma abordagem recente e promissora no tratamento da hipertensão arterial essencial e secundária. Considerando o modelo proposto:

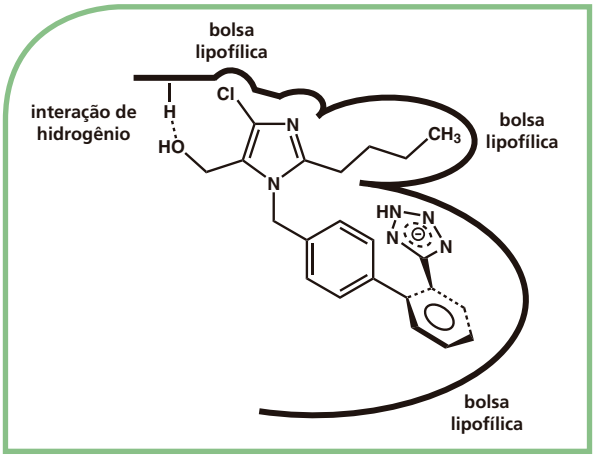


FIGURA **13.12.1** ▶ MODELO DE RECONHECIMENTO MOLECULAR DA LOSARTANA PELO RECEPTOR AT_1.

12.1) Explique a afinidade relativa dos análogos 1-3 pelo receptor AT_1 (Figura 13.12.2 e Quadro 13.12.1).

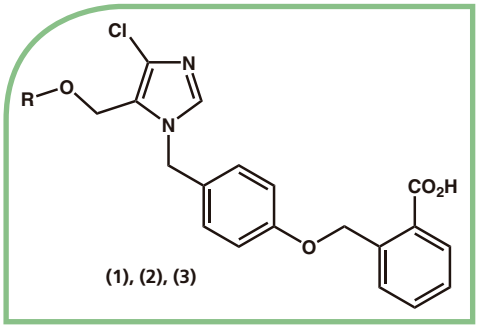


FIGURA **13.12.2** ▶ ESTRUTURA DOS DERIVADOS IMIDAZÓLICOS CONTIDOS NO QUADRO 13.12.1.

QUADRO **13.12.1** ▶ AFINIDADE RELATIVA DOS COMPOSTOS 1-3 PELOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

COMPOSTO	R	AFINIDADE RELATIVA
1	H	100
2	CH_3	75
3	$COCH_3$	51

12.2) Explique o que se esperaria da afinidade relativa pelo receptor de AT_1 dos análogos 4 e 5 (Figura 13.12.3), comparativamente à molécula mostrada no modelo de interação.

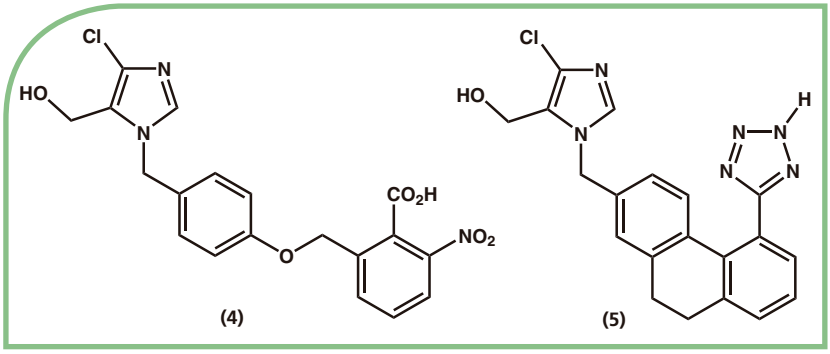


FIGURA **13.12.3** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS DERIVADOS IMIDAZÓLICOS **4** E **5**.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.13

O (*E*)-dietilestilbestrol (1, Figura 13.13.1) é um estrogênio sintético desenvolvido a partir de estudos que mostraram a importância de interações de ligação-H envolvendo grupos doadores presentes nos compostos bioativos, por exemplo, estradiol (2) com os receptores esteroidais. Considerando estes dados, como se explicaria a menor afinidade do derivado di-hidrogenado 3 e a total inatividade do estereoisômero *(Z)*-(4) em receptores hormonais?

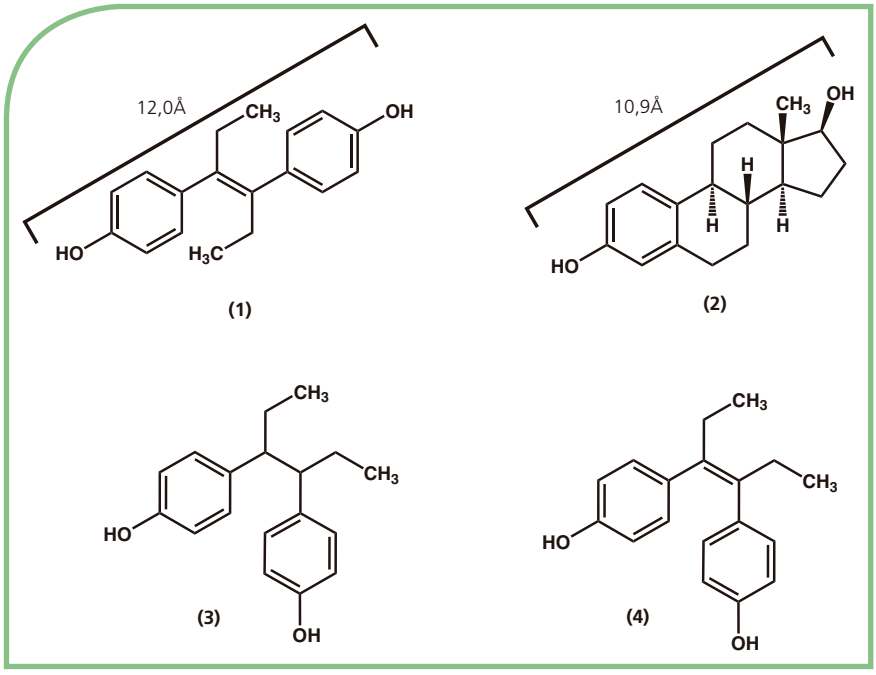


FIGURA **13.13.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO (*E*)-DIETILESTIBESTROL (1), DO ESTRADIOL (2) E SEUS ANÁLOGOS **3** E **4.**

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.14

Recentemente, foi descrita a descoberta das propriedades inibidoras de purina nucleosídeo fosforilase humana (PNFH) do análogo de nucleosídeo 1 (Figura 13.14.1) e a demonstração de seu o modo de ligação com o sítio ativo desta enzima, como ilustra a Figura 13.14.2.

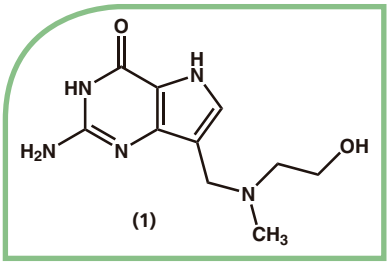


FIGURA **13.14.1** ▶ ESTRUTURA QUÍMICA DO ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO **1.**

14.1) Hierarquize as principais interações entre o composto 1 e os resíduos de aminoácidos do sítio de reconhecimento da PNFH, representado na Figura 13.14.2.

14.2) Proponha uma ou mais modificações estruturais no composto 1 que possam resultar em aumento de sua energia de interação com a enzima-alvo.

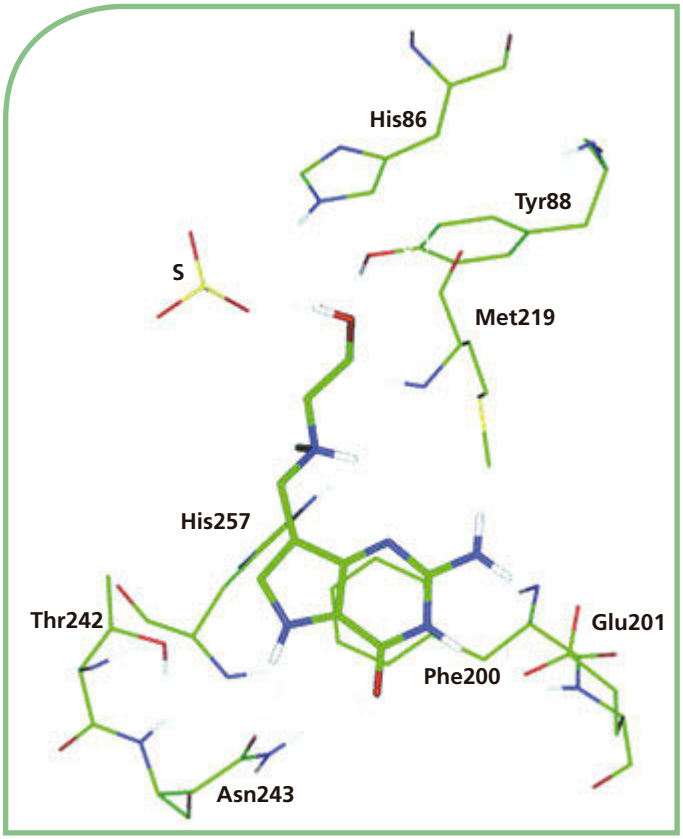


FIGURA **13.14.2** ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DO ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO 1 PELO SÍTIO ATIVO DA PNFH.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.15

A quimioterapia do câncer constitui uma importante estratégia de combate à evolução desta patologia que aflige milhões de pessoas em todo o mundo. Neste âmbito, destacam-se os produtos naturais antraciclínicos, como a doxorrubicina (1). Atualmente, sabe-se que o mecanismo de ação de 1 envolve a formação de espécies birradicalares *in-vivo*. Entretanto, existem sérias limitações quanto ao emprego destes fármacos devido à sua elevada hepatotoxicidade. Visando reduzir os efeitos colaterais de 1, Panousis e colaboradores[3] desenvolveram a mitoxantrona (2), a qual mostrou-se muito menos tóxica que 1 (Figura 13.15.1). Baseando-se nas rotas usuais de metabolismo de xenobióticos, explique as diferenças de hepatotoxicidade entre os derivados 1 e 2.

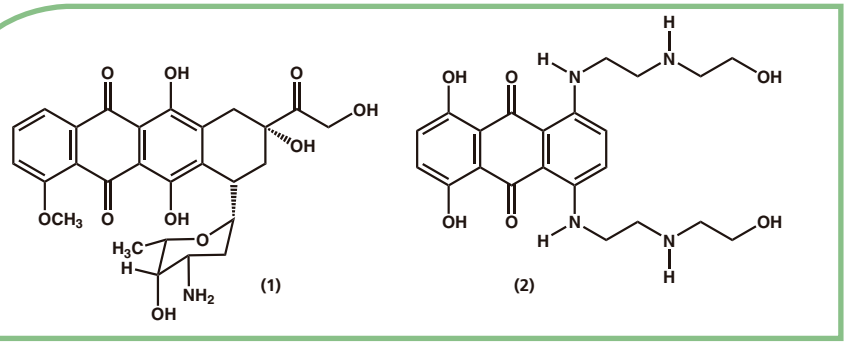


FIGURA **13.15.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DA DOXORRUBICINA (1) E DA MITOXANTRONA (2).

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.16

O fármaco 1 (Figura 13.16.1) é útil no tratamento de certos tipos de tumores malignos, representando uma alternativa ao paclitaxel (Taxol®) para tratamento de câncer da próstata, por exemplo.

Sabendo que:

a) o fármaco 1 possui baixa biodisponibilidade, com meia-vida excessivamente curta, conforme demonstrou-se em bioensaios *in vivo* que permitiram identificar o derivado 2, isolado na forma de *O*-glicuronídeo, como seu principal metabólito urinário;
b) a função terminal NH-COOMe (hidroxamato), ligada ao sistema aromático heterocíclico de 1 (Figura 13.16.1), quando substituída pelo ácido correspondente (i.e., composto 3, Figura 13.16.1), mostrou-se menos ativo e com menor meia-vida do que 1.

Assinale as afirmativas a seguir como certas **(C)** ou erradas **(E)**, considerando seu teor completo e as estruturas exemplificadas na Figura 13.16.2.

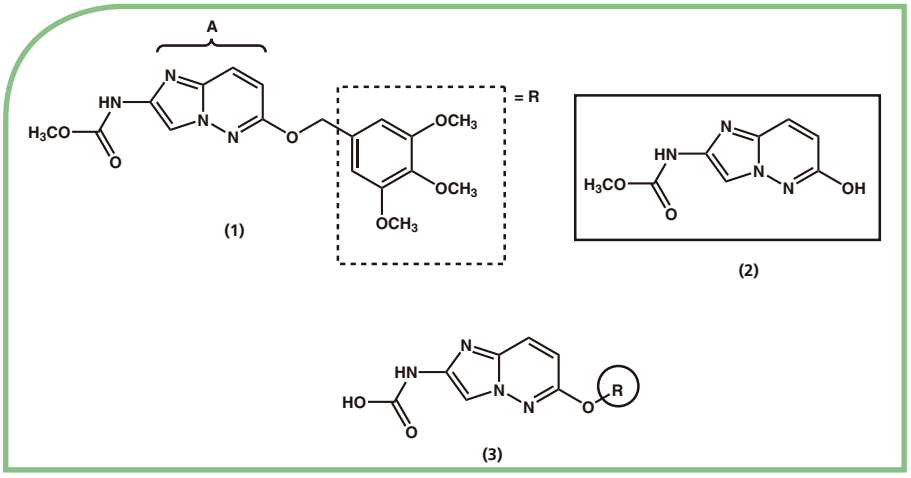


FIGURA **13.16.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS 1 A 3.

AFIRMATIVAS:

( ) o composto 4 possui uma relação isostérica, clássica, com 1, ao nível da sub-unidade **A** e deverá, teoricamente, apresentar uma meia-vida superior a este, pois a natureza retroisostérica do espaçador dos anéis aromáticos de 4 não favorecerá a reação metabólica de fase 1, de *O*-desalquilação deste composto, que quando opera em 1 leva à formação de 2;

( ) o composto 8 poderá ser considerado um isóstero de 7, mas não de 1, e não deverá apresentar o mesmo perfil terapêutico deste último por não apresentar em sua estrutura as características farmacofóricas integrais de 1;

( ) o composto 6 pode ser considerado isóstero de 1 e de 4, tanto ao nível do sistema heterocíclico quanto da unidade espaçadora retroisostérica, e deverá apresentar o mesmo perfil oncolítico de 1 e menor meia-vida plasmática;

( ) o composto 5 pode ser considerado um isóstero clássico de 1, tanto em função do novo padrão heterocíclico que apresenta, quanto pela substituição da sub-unidade espaçadora $–OCH_2–$ por $–SCH_2–$, que introduziu maior caráter hidrofóbico a 5, em relação a 1;

( ) o composto 7 pode ser considerado um isóstero de 1 e deverá apresentar o mesmo perfil farmacoterapêutico deste. Entre os oito compostos descritos, o 7 é o que provavelmente apresentará uma melhor meia-vida, haja vista a presença do anel tetrazólico;

( ) o composto 9 poderá ser considerado um isóstero de 1 apenas no que se refere às modificações estruturais incluídas nas diferentes subunidades estruturais, devendo apresentar, provavelmente, o mesmo perfil farmacoterapêutico deste último, com menor meia-vida;

( ) o composto 10 é um isóstero clássico de 1 e de 5, com todas as características estruturais essenciais à atividade oncolítica que 1 apresenta, formando como metabólito de fase 1 um derivado isóstero de 2.

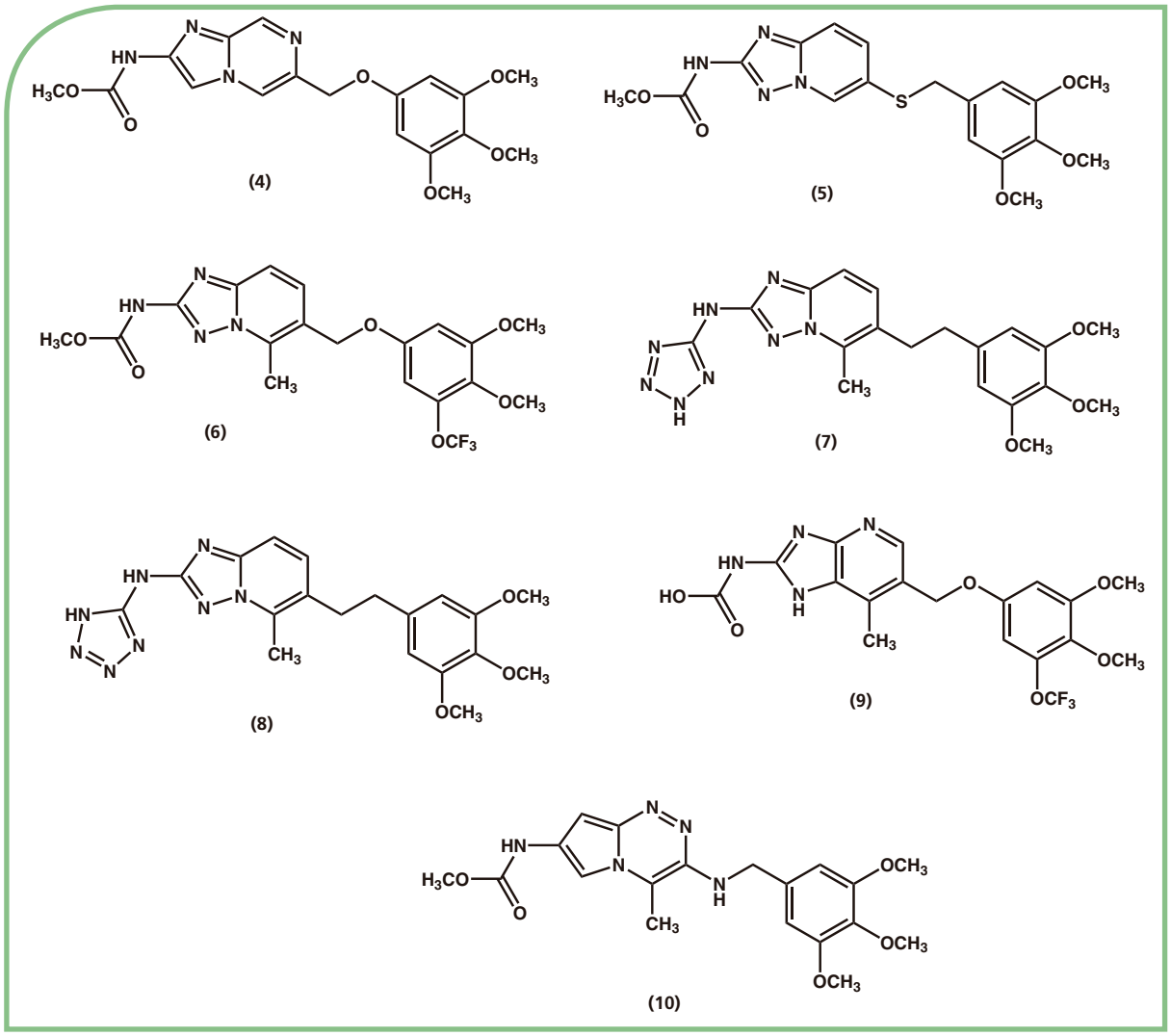


FIGURA **13.16.2** ▶ ESTRUTURAS COMPLEMENTARES DO EXERCÍCIO 10.16.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.17

A minaprina (1) é uma substância recentemente descoberta, com propriedades centrais úteis para o tratamento da doença de Alzheimer, atuando ao nível de biorreceptores centrais específicos com maior afinidade que o composto (2). Analisando as estruturas de 2, 3 e 4 (Figura 13.17.1), identifique as relações bioisostéricas com 1 e eleja qual composto entre 3 e 4 melhor mimetizaria a atividade de 1.

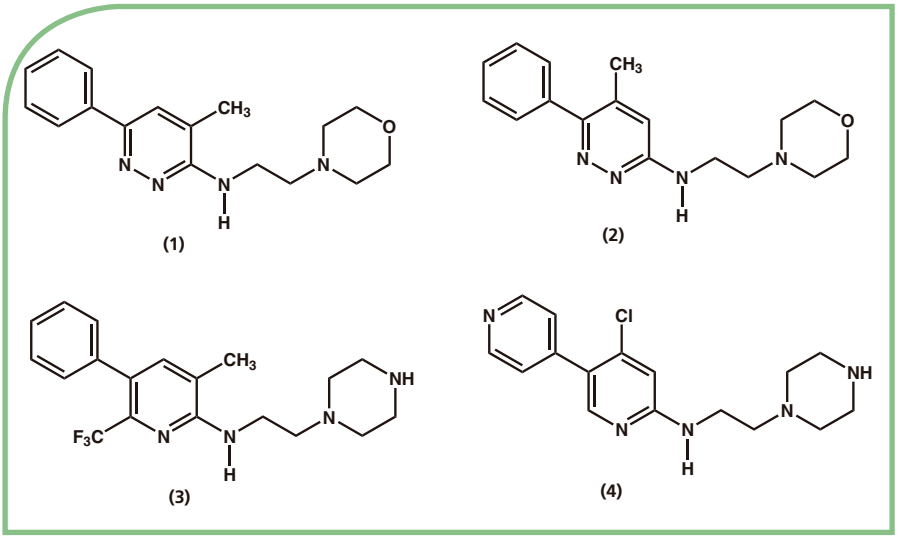


FIGURA **13.17.1** ► ESTRUTURAS QUÍMICAS DA MINAPRINA (1) E SEUS ANÁLOGOS **2-4.**

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.18

A doença de Alzheimer se caracteriza por um quadro de demência senil envolvendo neurotransmissores colinérgicos, em que agonistas de receptores nicotínicos (*n*ACh) podem ser terapeuticamente úteis. O composto 1 tem apresentado uma potente ação agonista nestes tipos de receptores *in vitro* (*n*ACh) enquanto 2 se mostrou inativo. Com o objetivo de definir características estruturais mínimas necessárias à ação *n*ACh foram preparados os compostos 3, 4 e 5 (Figura 13.18.1), análogos ao muscimol. Os resultados experimentais evidenciaram que 3 e 4 apresentaram propriedades agonistas, enquanto 5 foi inativo. Considerando os princípios do bioisosterismo:

18.1) Identifique os bioisósteros de 1 entre os compostos 3-5.
18.2) À luz das evidências apresentadas, comente sobre a meia-vida do(s) bioisóstero(s) ativo(s) de 1.
18.3) Explique a principal razão, em termos estruturais, para a inatividade de 5.

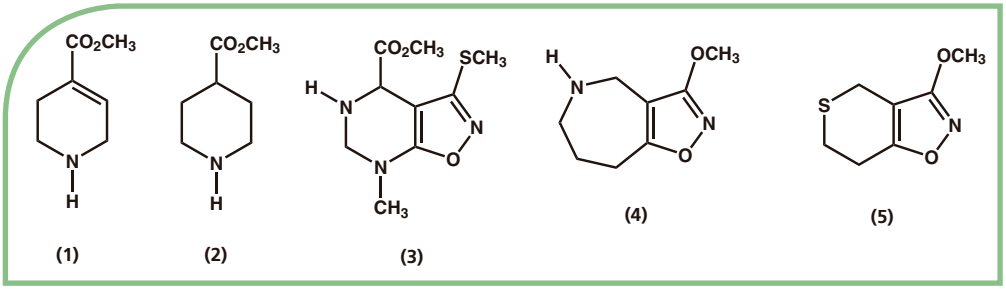


FIGURA **13.18.1** ► ESTRUTURAS QUÍMICAS **1 A 5** DO EXERCÍCIO 13.18.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.19

Atualmente existe enorme expectativa na descoberta de um contraceptivo masculino de uso reversível e seguro. Derivados do gossipol (1) (Figura 13.19.1), um produto natural isolado do óleo de algodão, amplamente utilizado pelos chineses para este fim, aparecem como importantes candidatos. Aplicando-se o princípio do bioisosterismo, obteve-se um isóstero de 1, ativo através de mecanismo de ação semelhante. Analisando as estruturas dos compostos 2 e 3 (Figura 13.19.1), eleja aquele que pode ser considerado o melhor bioisóstero de 1.

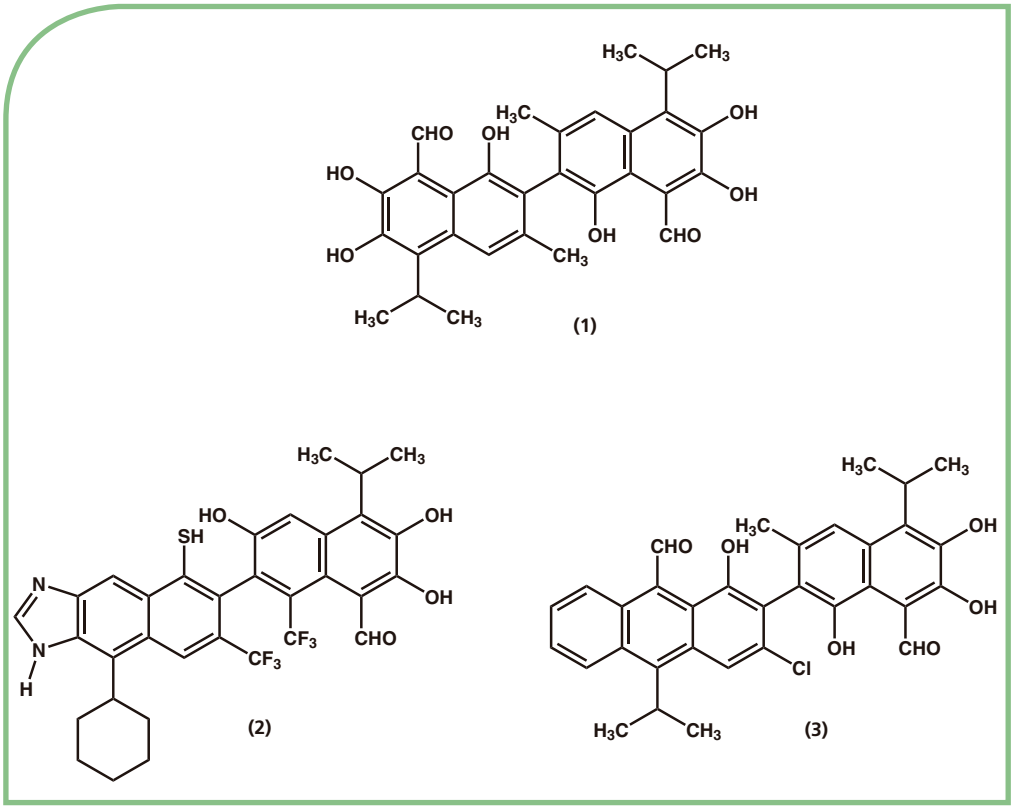


FIGURA **13.19.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO GOSSIPOL (1) E ANÁLOGOS **2** E **3**.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.20

Os principais antivirais atualmente empregados na terapêutica consistem em análogos de nucleosídeos naturais, contendo alterações estruturais na cadeia osídica e/ou na base nitrogenada; esta última, importante para a manutenção da estrutura e função do DNA pela formação de ligações-H entre bases complementares. Em trabalho recente, foi preparada uma série de análogos da zidovudina (AZT; 1) que apresentaram a atividade anti-HIV-1 indicada no Quadro 13.20.1. Como se explicaria a diferença de atividade entre os compostos 1 a 5 (Figura 13.20.1), considerando os aspectos estruturais envolvidos? Qual perfil de bioatividade se esperaria para o composto 6?

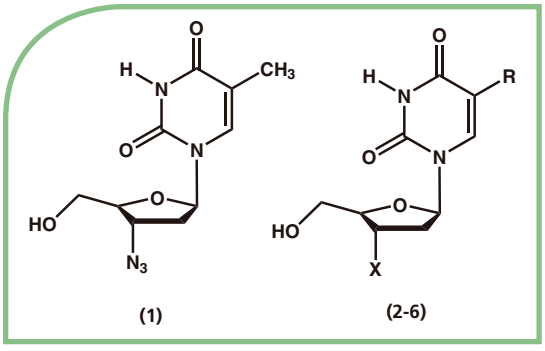


FIGURA **13.20.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO AZT (1) E ANÁLOGOS **2-6**.

QUADRO **13.20.1** ▶ ATIVIDADE ANTIVIRAL DA ZIDOVUDINA (1) E ANÁLOGOS **2-6**

COMPOSTO	R	X	IC_{50} (μM)
AZT (1)	Me	N_3	0,1
2	H	N_3	2,76
3	Br	N_3	8,73
4	I	N_3	12,6
5	Me	H	0,38
6	CF_3	N_3	?

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.21

O glicosídeo cardíaco digitoxina é um derivado cardenolido por apresentar em C-17 do esqueleto esteroidal uma subunidade γ-lactona α,β-insaturada (**R**), fundamental para o reconhecimento molecular pelo biorreceptor localizado na Na^+-K^+-ATPase da célula miocárdica, devido ao seu mecanismo de polarização.

No âmbito do desenvolvimento de novos agentes cardiotônicos, com índices terapêuticos mais eficazes, uma série de derivados guanilidrazonas (1-4; Figura 13.21.1) foram sintetizados e avaliados quanto ao seu perfil biológico *in vitro* e *in vivo* (Quadro 13.21.1).

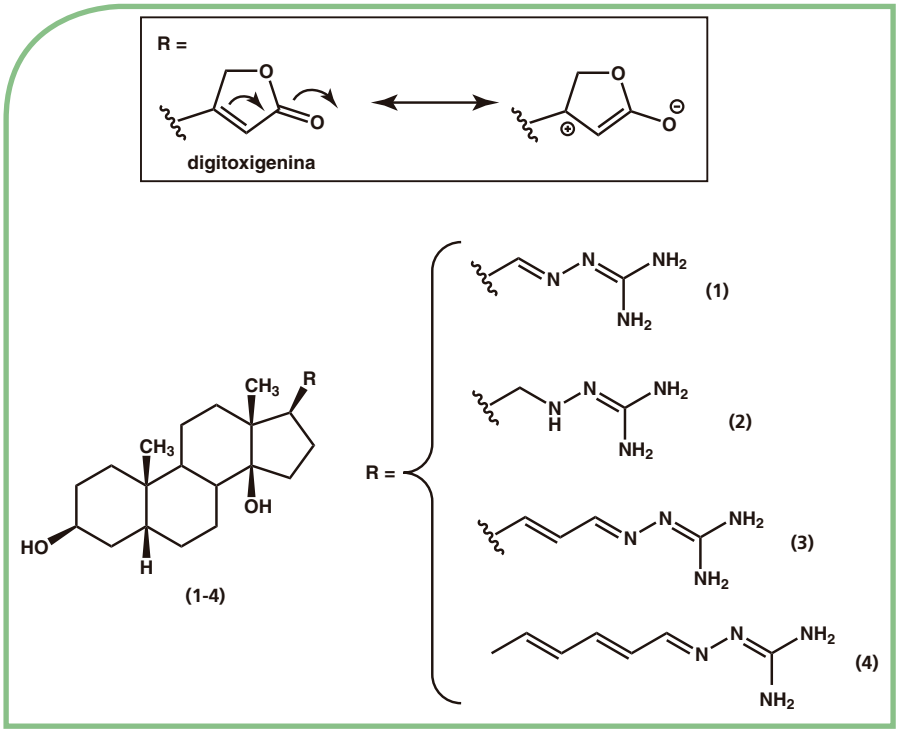


FIGURA **13.21.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DAS GUANILIDRAZONAS **1-4**.

QUADRO **13.21.1** ▶ ATIVIDADE INOTRÓPICA DE GUANILIDRAZONAS ESTEROIDES EM MODELOS FARMACOLÓGICOS *IN VITRO* E *IN VIVO*

COMPOSTO	INIBIÇÃO DA NA^+-K^+ ATPase IC_{50} (μM)	ATIVIDADE INOTRÓPICA (FORÇA CONTRÁTIL) EC_{50} (μM)
1	1,58	4,0
2	2,00	8
3	0,16	0,4
4	7,94	15,0
Digitoxigenina	0,50	0,6

Com base na estrutura química dos derivados 1 a 4 e no mecanismo de reconhecimento molecular do grupamento ligado em C-17 pelo sítio receptor da enzima, explique comparativamente o perfil destes derivados sintéticos (1-4) *versus* aquele da digitoxigenina natural.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.22

Os fármacos da classe das 4-aminoquinolinas 1 e 2 (Figura 13.22.1) têm importante aplicação terapêutica na quimioterapia da malária causada pelo *Plasmodium falciparum*. A habilidade destes compostos em impedir o ciclo do protozoário é dependente de sua acumulação nos vacúolos do *P. falciparum*, onde exercem seu efeito antimalarial. Sabendo-se que esta acumulação depende de internalização passiva:

22.1) Explique a significativa diferença entre o pKa_1 da amodiaquina (1) e da desoxiamodiaquina (2).
22.2) Empregando a equação de Henderson-Hasselbach, calcule o grau de ionização destes compostos em meio externo ao protozoário (pH = 7,4) e no vacúolo de *P. falciparum* (pH = 5,0).
22.3) Eleja, baseado nestes dados, o fármaco que apresentará melhor perfil terapêutico.

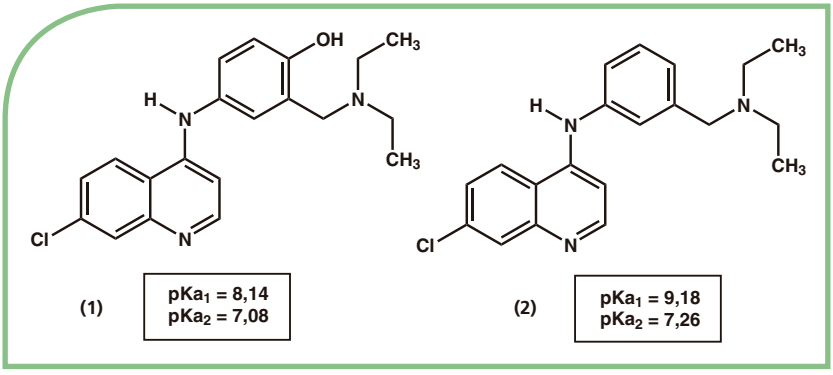


FIGURA **13.22.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DA AMODIAQUINA (1) E DA DESOXIAMODIAQUINA (2).

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.23

Os compostos 1, 2 e 3 (Figura 13.23.1) apresentam potentes propriedades inibidoras da enzima 5-hidroximetilglutaril-Coa redutase (5-HMGCoAR) com potência equivalente, sendo fármacos úteis no tratamento de doenças cardiovasculares e compondo a classe terapêutica dos agentes hipocolesterolêmicos.

Analisando suas estruturas e identificando suas similaridades estruturais, eleja o(s) provável(is) grupo(s) farmacofórico(s) e proponha modificações estruturais que possam confirmar sua proposta por meio de bioensaios experimentais posteriores.

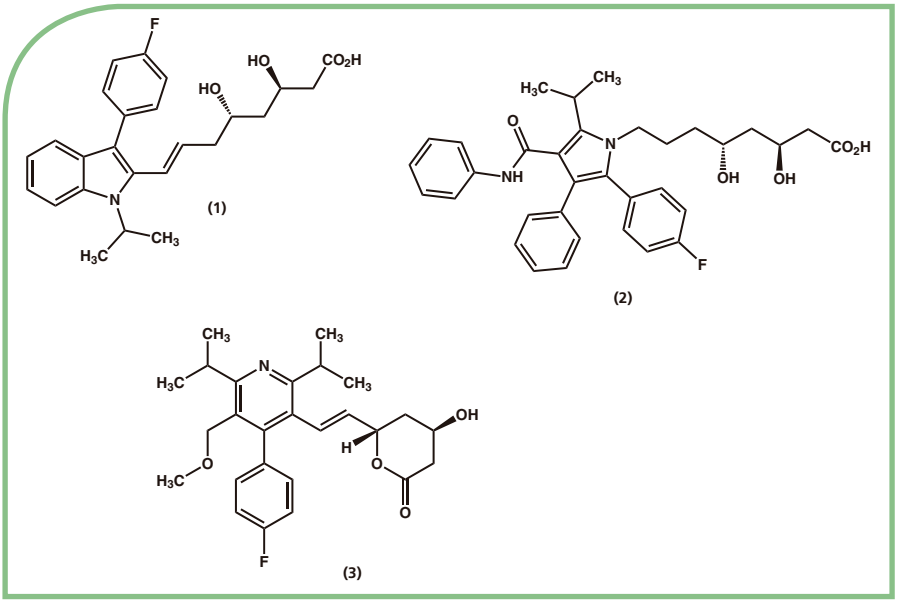


FIGURA **13.23.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS INIBIDORES DE HMG-CoA REDUTASE **1** A **3**.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.24

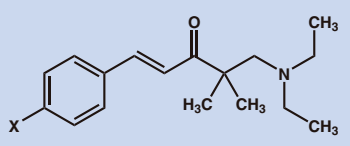
Na busca de novos agentes antineoplásicos ativos por via oral, seletivos e com baixa toxicidade, foram descritos recentemente seis novos compostos pertencentes a duas novas séries de derivados cinâmicos **A** e **B** (Figura 13.24.1). Considerando os fatores estruturais e físico-químicos pertinentes:

24.1) Explique as diferenças de pKa entre as derivados da série **A** *versus* os respectivos derivados da série **B** (Quadro 13.24.1).

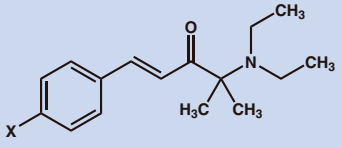
24.2) Eleja os dois compostos mais ativos com o mesmo *para*-substituinte e indique aquele que apresentará melhor biodisponibilidade.

24.3) Supondo que o mecanismo de ação destes compostos envolva o sequestro de nucleófilos bio-orgânicos, como a glutationa, efetuado pelo grupo cetona α,β-insaturada, *via* adição do tipo 1,4 (Figura 13.24.1), explique a maior atividade de derivados *para*-Cl em relação aqueles *para*-OMe.

QUADRO **13.24.1** ▶ ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DOS DERIVADOS CINÂMICOS DAS SÉRIES **A** E **B**



SÉRIE A



SÉRIE B

COMPOSTO	X	pKa	IC_{50} (μM) ANTIPROLIFERATIVO
A_1	H	7,19	2,63
B_1	H	6,20	1,97
A_2	Cl	7,12	1,25
B_2	Cl	6,13	1,01
A_3	OMe	7,30	3,37
B_3	OMe	6,41	3,25

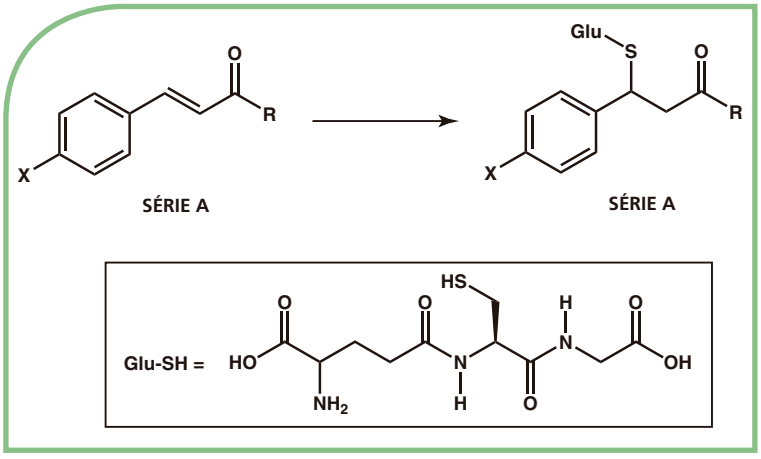


FIGURA **13.24.1** ▶ ESTRUTURA GERAL DOS DERIVADOS DO EXERCÍCIO 13.24.1.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.25

A inflamação crônica é associada a uma série de eventos imunofísico-químicos que aflige milhões de indivíduos em todo o mundo. A maioria dos fármacos empregados no controle deste quadro exerce sua atividade pela inibição da enzima PGHS, por exemplo, ácido acetilsalicílico (AAS, Aspirina®). Entretanto, recentemente, descobriu-se uma nova classe de anti-inflamatórios do tipo sulfonilanilidas (1-4) (Figura 13.25.1) denominados sulidos, que além de inibir a PGHS, atuam também como armadilhadores de radicais livres.

25.1) Sabendo que o ρ para a ionização de sulfonilanilidas é +2,15, calcule o pKa dos compostos 2 a 4, aplicando a equação de Hammet.

25.2) De posse destes dados, eleja entre os 4 compostos (i.e. 1-4) aquele que apresentará, ao menos teoricamente, o melhor perfil terapêutico como armadilhador de radicais livres.

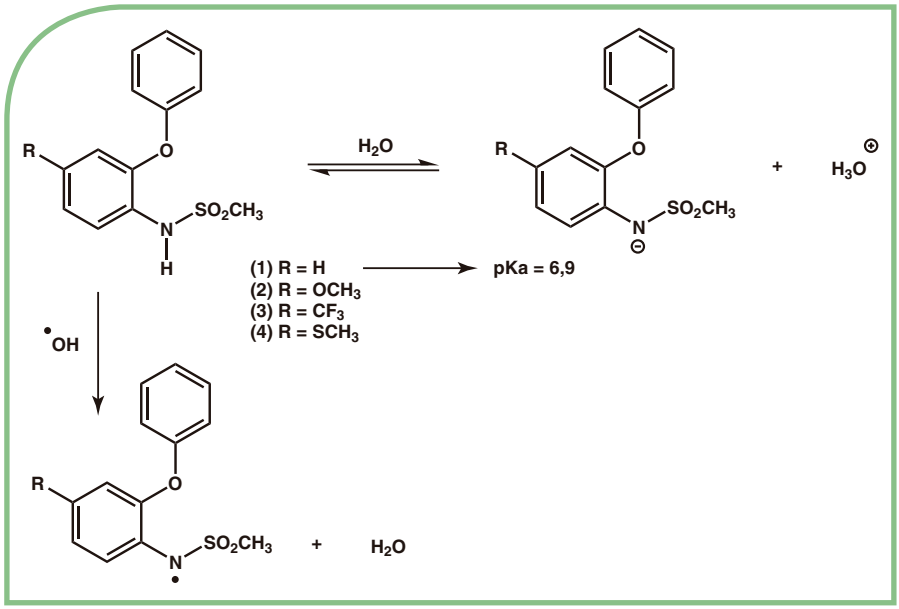


FIGURA **13.25.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS REFERENTES AO EXERCÍCIO 13.25.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.26

Considerando o mecanismo de interação de opiáceos como a morfina com o seu receptor, conforme ilustrado na Figura 13.26.1, explique a afinidade demonstrada pelos análogos metilados (1-3; Figura 13.26.2) (afinidade da morfina = 1).

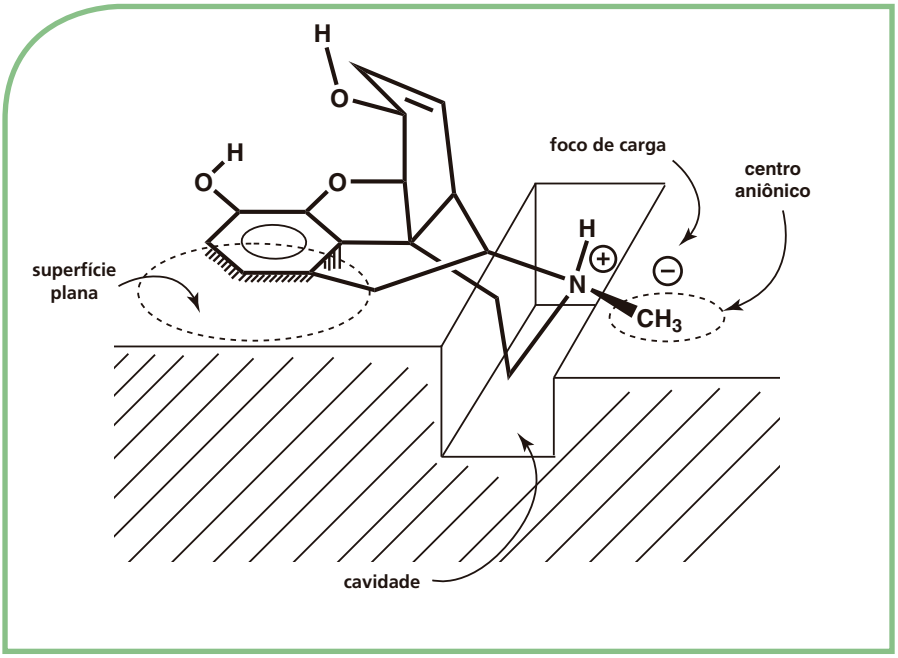


FIGURA **13.26.1** ▶ RECONHECIMENTO MOLECULAR DA SUBUNIDADE CATIÔNICA DA MORFINA, COM SEU SÍTIO RECEPTOR.

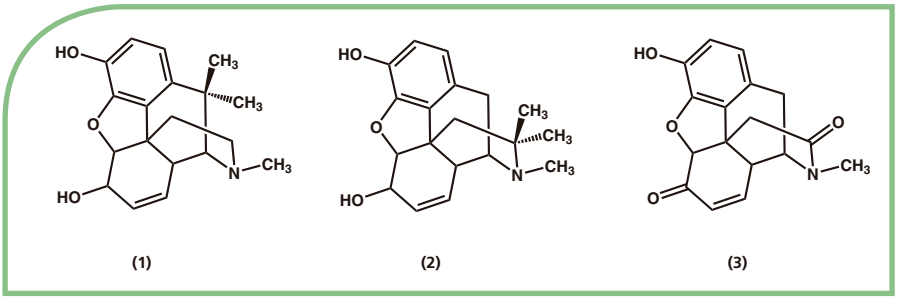


FIGURA **13.26.2** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS DERIVADOS METILADOS **1-3** DO EXERCÍCIO 13.26.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.27

A utilização de pró-fármacos de penicilinas tem produzido substâncias terapeuticamente úteis, por exemplo, bacampicilina (2; Figura 13.27.1). Este antibiótico por ação de enzimas plasmáticas produz *in vivo* a ampicilina (1; Figura 13.27.1) que apresenta o mesmo perfil de biodisponibilidade da penicilina original. Considerando estas observações, explique o comportamento farmacocinético que se anteciparia para a substância 4, desenvolvida como um pró-fármaco da oxacilina (3; Figura 13.27.1).

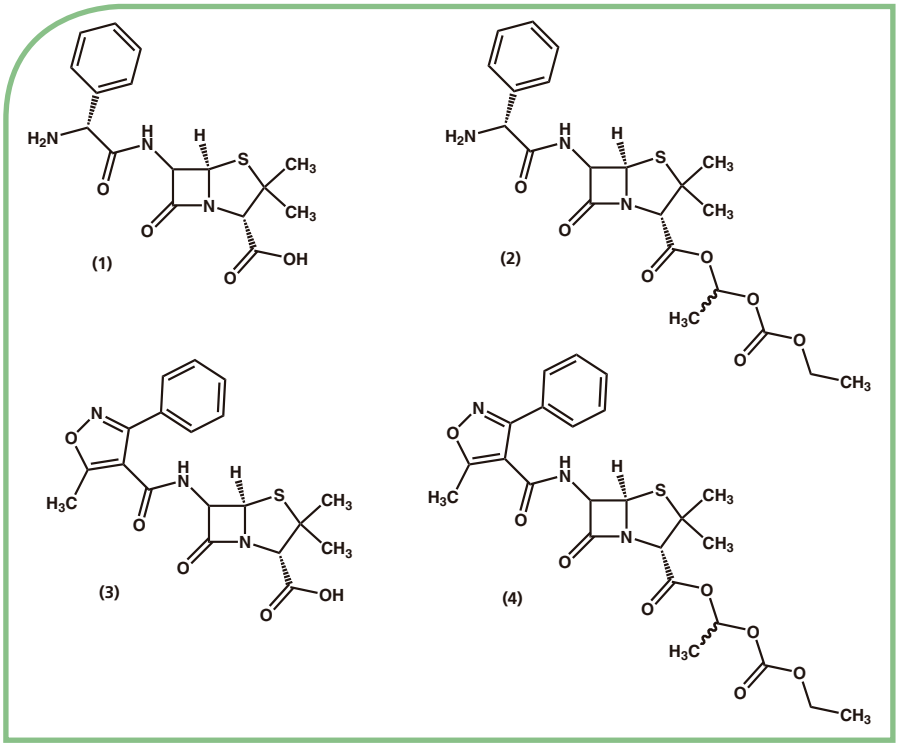


FIGURA **13.27.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DA AMPICILINA (1) E ANÁLOGOS 2-4.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.28

Compostos fluorados normalmente desempenham importante papel na química medicinal, devido às particulares propriedades eletrônicas deste halogênio. Neste contexto, o difluormetoprolol (1, Figura 13.28.1) foi planejado como isóstero do antagonista β-adrenérgico seletivo metoprolol (2, Figura 13.28.1).

28.1) Considerando os grupos farmacofóricos para interação com os receptores, proponha qual dos enantiômeros de 1 você esperaria ter maior atividade antagonista.

28.2) Como se explica o fato do eutômero de 1 ser cerca de 10 vezes menos potente que 2 como β-antagonista.

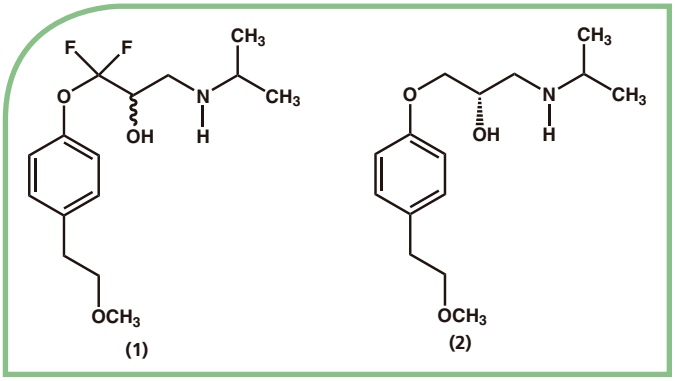


FIGURA **13.28.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DO METOPROLOL (2) E SEU ANÁLOGO DIFLUORADO 1.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.29

O análogo do rizatriptano (1) é um fármaco de natureza indólica comumente empregado no tratamento de enxaquecas. Neste contexto, com base na estrutura dos compostos 2 a 8 (Figura 13.29.1), propostos como eventuais metabólitos do rizatriptano, assinale certo **(C)** ou errado **(E)** para as afirmativas a seguir:

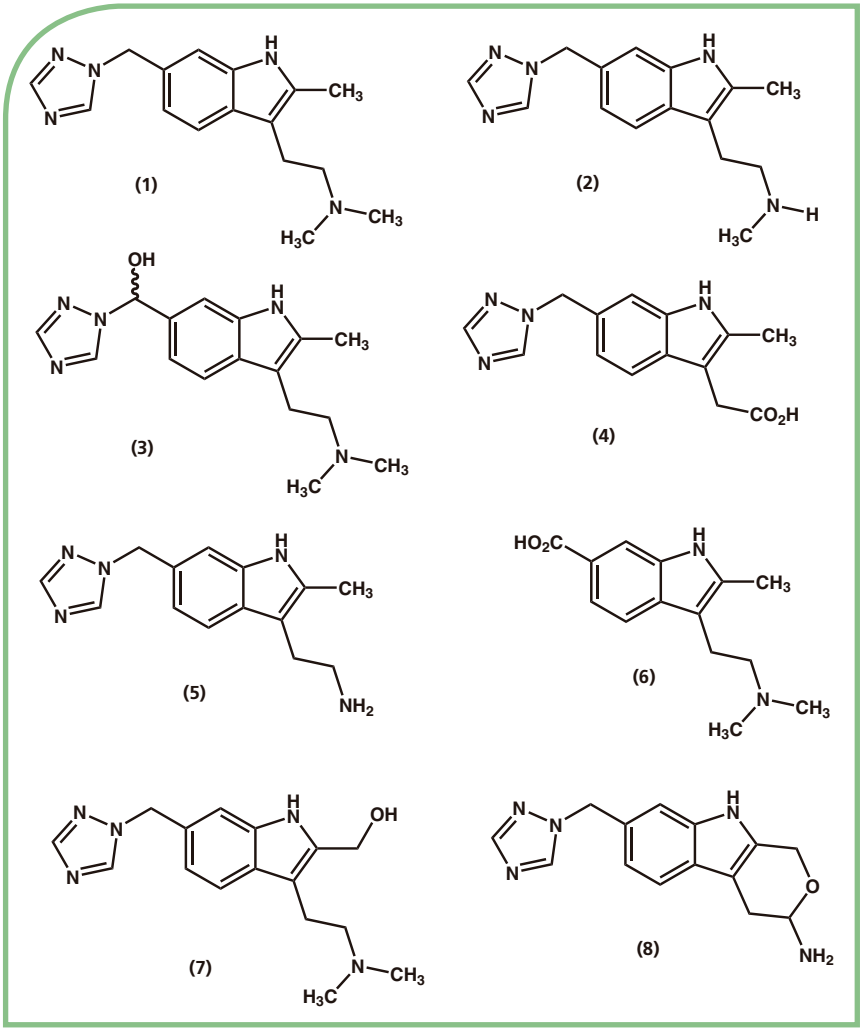


FIGURA **13.29.1** ► ESTRUTURAS QUÍMICAS DO RIZATRIPTANO (1) E ANÁLOGOS **2-8.**

( ) os compostos 2 e 3 são os principais metabólitos da fase 2 do metabolismo hepático do rizatriptano, sendo que 2 predominará sobre 3.

( ) o rizatriptano, quando administrado simultaneamente a um barbitúrico como o fenobarbital, terá significativa redução em sua meia-vida.

( ) a formação do metabólito indólico 6, responsável por efeitos colaterais indesejáveis do rizatriptano ao nível central, envolve duas etapas oxidativas microssomais.

( ) o principal metabólito de fase 1 do metabolismo hepático do rizatriptano (1) é o composto 3 que apresenta um coeficiente de partição similar ao fármaco de origem.

( ) os compostos 2 e 3 são os principais metabólitos da fase 1 do metabolismo hepático do rizatriptano, sendo que 3 predominará sobre 2.

( ) os metabólitos 3 e 8, formados por ação de enzimas oxidativas CYP450 dependentes, apresentam atividade ótica.

( ) o metabólito majoritário de fase 1 do rizatriptano (1), que aparecerá na urina conjugado com o ácido glicurônico pela função carboxila, é o composto 4.

( ) o metabólito 5 é diretamente formado a partir do principal metabólito de fase I do rizatriptano (1).

( ) o metabólito minoritário 8, que ocorre na urina na forma de glicuronato por conjugação preferencial do nitrogênio primário, origina-se, diretamente, a partir de 6.

( ) o metabolismo hepático do rizatriptano mediado por enzimas oxidativas CYP450 dependentes produz como metabólito secundário o composto 6 que pode ser conjugado com a UDP-glicuronil-transferase.

EXERCÍCIO TUTORIAL 13.30

A quinina (1), um dos principais componentes da casca da quina (*Cinchona officinalis*), é um alcaloide com propriedades antimaláricas que serviu como composto-protótipo para o desenvolvimento de antimaláricos sintéticos como a mefloquina (2) e o derivado pirazolo[3,4-*b*]piridínico 3.

30.1) Considerando que o mecanismo de ação da quinina (1) e da mefloquina (2) depende diretamente de sua concentração no vacúolo ácido (pH = 5,0) do parasita (*Plasmodium falciparum*), identifique, após atribuir aos grupos funcionais destas substâncias os valores de pKa_1 e pKa_2 correspondentes, qual a razão estrutural da mudança dos valores de pKa_1.

30.2) Represente o confôrmero mais estável de cada diastereoisômero de 2 identificando quais entre eles apresentam configuração relativa *sin*.

30.3) Descreva, com base nas estruturas das substâncias 1, 2 e 3, quais seriam, hierarquicamente, os grupamentos candidatos a farmacóforos e que tipo de interações estariam envolvidas na sua ligação com o biorreceptor-alvo.

30.4) Explique as eventuais razões para a diferença de atividade evidenciada para 2 em comparação ao composto 3 quanto à inibição do *P. falciparum*.

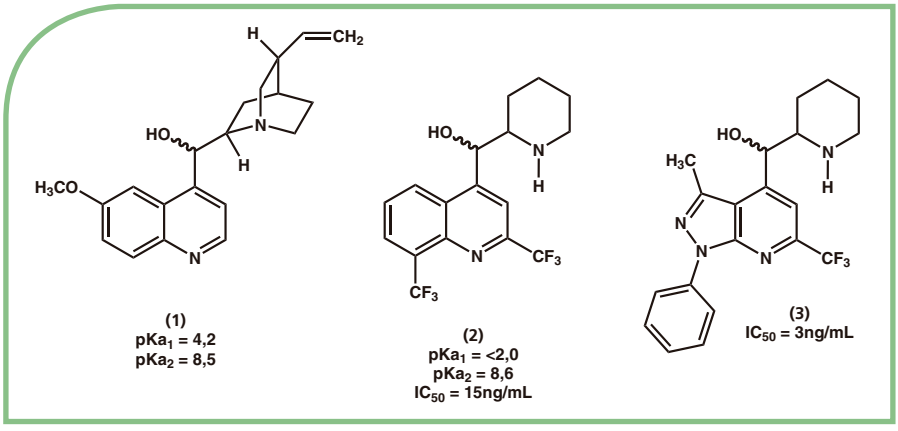


FIGURA **13.30.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS DA QUININA (1), DA MEFLOQUINA (2) E DO ANÁLOGO PIRAZOLO[3,4-*b*]PIRIDÍNICO 3.

REFERÊNCIAS

1. Hamilton HW, Steinbaugh BA, Stewart BH, Chan OH, Schmid HL, Schroeder R, et al. Evaluation of physicochemical parameters important to the oral bioavailability of peptide-like compounds: implications for the synthesis of renin inhibitors. J Med Chem. 1995;38(9):1446-55.

2. Corey EJ, Reichard GA, Sarshar S. Synthesis and x-ray structure of a potent superpositional analog of the enantiomeric forms of fluoxetine. Bioorg Med Chem Lett. 1993;2(12):2635-6.

3. Panousis C, Kettle AJ, Phillips DR. Oxidative metabolism of mitoxantrone by the human neutrophil enzyme myeloperoxidase. Biochem Pharmacol. 1994;48(12):2223-30.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

14

EXERCÍCIOS SOLUCIONADOS

Neste capítulo, os exercícios tutoriais 13.1, 13.2, 13.3, 13.4, 13.12, 13.17 e 3.19 do Capítulo 13 estão solucionados de maneira a permitir esclarecimentos sobre os conceitos e princípios abordados nos capítulos precedentes.

SOLUÇÃO DO EXERCÍCIO 13.1

ITENS 1.1 E 1.2:

Deve-se considerar, neste caso, que a correlação entre os Quadros 13.1.1 e 13.1.2 implica na identificação da *contribuição hidrofóbica* relativa dos substituintes alquila **R** e **R'** dos derivados 1 a 6, uma vez que a equação de Hansch (vide Cap. 16) não pode ser aplicada diretamente por não se conhecer o coeficiente de partição do derivado não substituído **R** = H, **R'** = H.

Entretanto, a análise das *constantes de hidrofobicidade* (π) de substituintes alquila homólogos lineares, por exemplo:

$$\pi\text{-}CH_3 = 0{,}56$$

$$\pi\text{-}CH_2CH_3 = 1{,}02$$

$$\pi\text{-}CH_2CH_2CH_3 = 1{,}55$$

indica que o aumento da cadeia carbônica implica aumento crescente da lipofilicidade da substância. Por sua vez, a presença de ramificação no resíduo alquila leva a um decréscimo da contribuição hidrofóbica, em função da sua maior solvatação por moléculas de água (*efeito globular*).

Portanto, na resolução deste problema devemos considerar o número total de carbonos presentes nos radicais alquila **R** e **R'**.

COMPOSTO	R	R'	NÚMERO DE CARBONOS DE R	NÚMERO DE CARBONOS DE R'	Σ NÚMERO DE CARBONOS PRESENTES EM R E R'
1	Et	Et	2	2	4
2	*n*-Pr	*i*-Pr	3	3	6
3	Et	*i*-Pr	2	3	5
4	Et	*i*-Bu	2	4	6
5	Et	*n*-Bu	2	4	6
6	Et	*s*-Bu	2	4	6

Esta pré-análise permite identificar que o derivado 1, que apresenta o menor número de átomos de carbono nos substituintes **R** e **R'**, será aquele que apresentará o menor coeficiente de partição, isto é, 0,65. Em seguida, o derivado 3, com 5 átomos de carbono em **R** e **R'**, será aquele que apresentará coeficiente de partição 0,95.

Entretanto, os derivados 2, 4, 5 e 6 possuem o mesmo número de átomos de carbono em **R** e **R'** (i.e., 6), o que nos leva a considerar para a atribuição do provável coeficiente de partição o padrão de ramificações, como descrito no Quadro abaixo:

COMPOSTO	R	R'	NÚMERO DE RAMIFICAÇÕES DE R	NÚMERO DE RAMIFICAÇÕES DE R	Σ NÚMERO DE RAMIFICAÇÕES PRESENTES EM R E R'
2	*n*-Pr	*i*-Pr	0	1	1
4	Et	*i*-Bu	0	1	1
5	Et	*n*-Bu	0	0	0
6	Et	*s*-Bu	0	1	1

Os dados do Quadro anterior nos levam a concluir que, entre os derivados com mesmo número de átomos de carbono em **R** e **R'**, aquele com o menor número de ramificações (i.e., 0, composto 5) deverá ter o maior coeficiente de partição [Log P = 1,65], enquanto que os derivados 2, 4 e 6, com o mesmo número de ramificações (i.e., 1), deverão ter o mesmo coeficiente de partição [Log P = 1,45].

Com base nestes dados podemos correlacionar os compostos descritos no Quadro 13.1.1 com os dados contidos no Quadro 13.1.2, conforme descrito abaixo:

COMPOSTO	R	R'	LOG P	LOG (1/C)
1	Et	Et	0,65	3,09
2	*n*-Pr	*i*-Pr	1,45	3,63
3	Et	*i*-Pr	0,95	3,30
4	Et	*i*-Bu	1,45	3,63
5	Et	*n*-Bu	1,65	3,72
6	Et	*s*-Bu	1,45	3,63

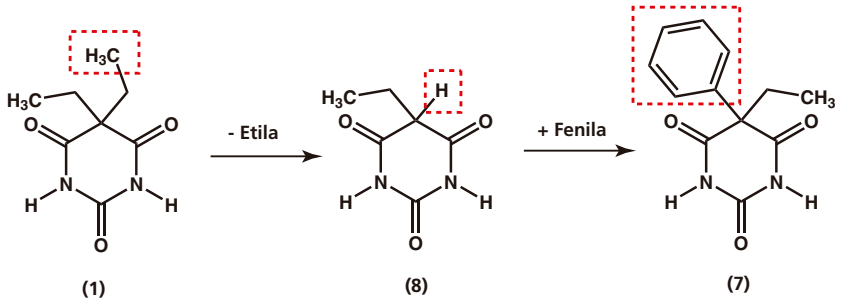
ITEM 1.3:

Como discutido anteriormente, os compostos 2, 4 e 6 apresentam o mesmo valor para o coeficiente de partição, por apresentarem o mesmo número de átomos de carbono e ramificações nos resíduos alquila **R** e **R'**. Considerando que um dos mecanismos de ação

dos barbituratos anticonvulsivantes reside na ação estabilizadora de membranas inespecíficas e que fármacos inespecíficos dependem fundamentalmente de suas propriedades fisico-químicas para promoverem suas respostas biológicas, podemos concluir que, uma vez que os compostos 2, 4 e 6 possuem o mesmo coeficiente de partição (*propriedade fisico-química fundamental para fármacos neuroativos, que precisam "vencer" a barreira hematencefálica, de natureza lipídica*), deverão também apresentar o mesmo padrão de atividade anticonvulsivante.

ITEM 1.4:

O coeficiente de partição é uma propriedade aditiva, portanto o Log P do fenobarbital (7) pode ser calculado aplicando a equação de Hansch sobre o derivado 1, como descrito a seguir:



(1) (8) (7)

$$\text{Log } P_{(1)} = 0{,}65$$

Aplicando a equação de Hansch podemos calcular o coeficiente de partição do derivado não substituído 8:

$$\text{Log } P_H = \text{Log } P_{(1)} - \pi_{Et}$$

$$\text{Log } P_H = 0{,}65 - (1{,}02)$$

$$\text{Log } P_H = -0{,}37$$

De posse destes resultados, e aplicando novamente a equação de Hansch, podemos calcular o coeficiente de partição do fenobarbital (7):

$$\text{Log } P_{(7)} = \text{Log } P_H + \pi_{fenila}$$

$$\text{Log } P_{(7)} = -0{,}37 + (1{,}96)$$

$$\mathbf{\text{Log } P_{(7)} = 1{,}59}$$

Este raciocínio pode ser simplificado, evitando o cálculo do Log P do derivado não substituído correspondente, como descrito a seguir:

$$\text{Log } P_{(7)} = \text{Log } P_{(1)} - \pi_{etila} + \pi_{fenila}$$

$$\text{Log } P_{(7)} = 0{,}65 - (1{,}02) + 1{,}96 = \mathbf{1{,}59}$$

De posse destes dados, e considerando que a atividade anticonvulsivante desta família de compostos é dependente do coeficiente de partição, podemos inferir que o fenobarbital (7) [$\text{Log } P_{calculado} = 1{,}59$] deve apresentar uma atividade anticonvulsivante ligeiramente inferior à do barbiturato 6: [Log P = 1,65].

SOLUÇÃO DO EXERCÍCIO 13.2

No caso do composto 3 existem interações estéricas desfavoráveis entre o átomo de hidrogênio da ligação dupla do anel piperidínico **a** com os átomos de hidrogênio em relação do tipo-*peri* do anel aromático **A** ou do sistema indênico **B** (Figuras 14.1 e 14.2), que promovem alteração conformacional responsável pelo melhor reconhecimento molecular pelos biorreceptores dopaminérgios do subtipo D_2.

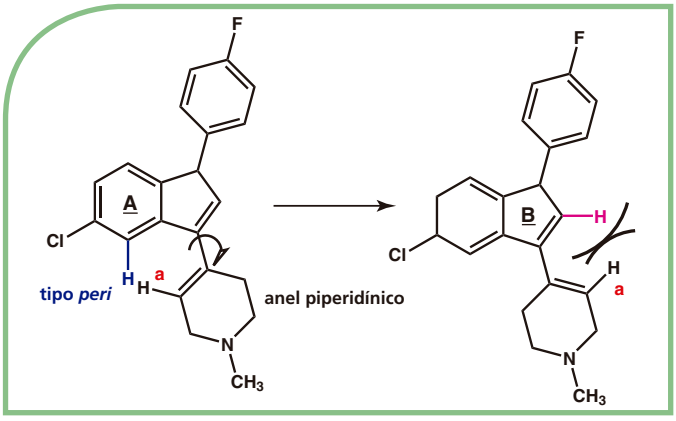


FIGURA **14.1** ▶ ESTRUTURAS QUÍMICAS ILUSTRANDO OS EFEITOS ESTÉRICOS DO TIPO-*PERI*.

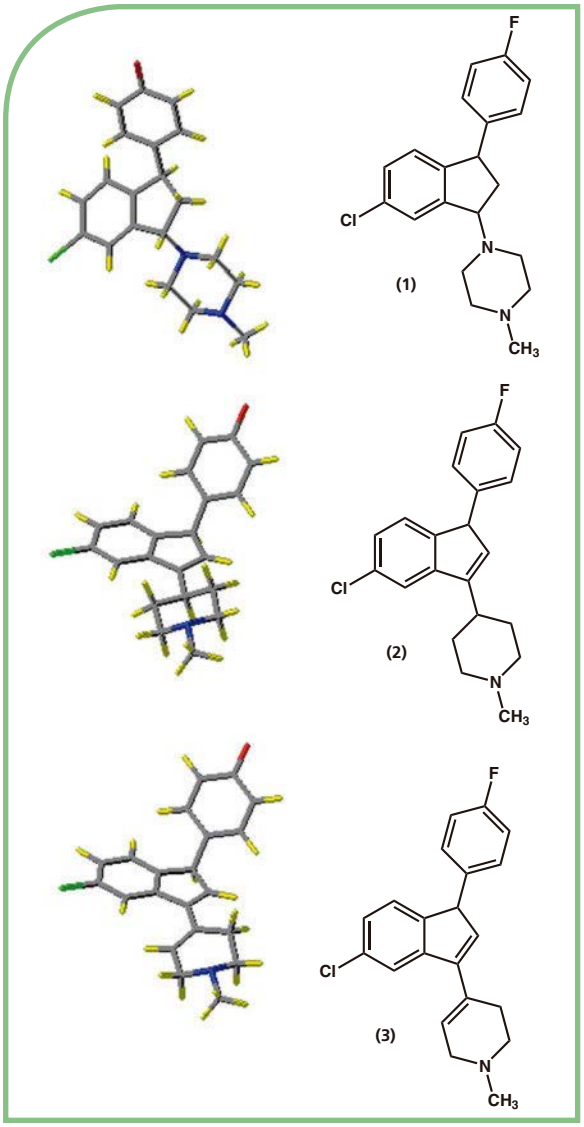
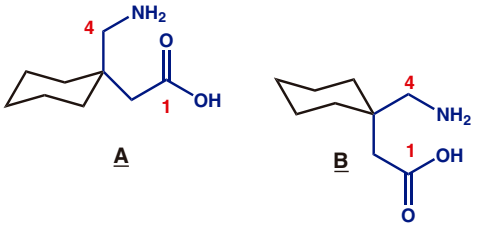


FIGURA **14.2** ▶ ANÁLISE CONFORMACIONAL PRELIMINAR POR MODELOS 3D DOS DERIVADOS INDÂNICOS E INDÊNICOS FUNCIONALIZADOS **1** A **3**.

SOLUÇÃO DO EXERCÍCIO 13.3

ITEM 3.1:

As conformações mais estáveis de 2 são mostradas abaixo, onde o anel cicloexânico adota a conformação mais estável, do tipo cadeira **A** ou **B**:

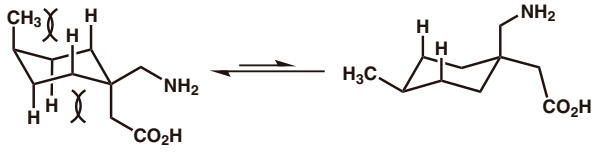


O derivado 2 caracteriza-se como um análogo conformacionalmente restrito do GABA (1), cuja estrutura está representada acima, em azul. Desta forma, por apresentar um menor número de conformações possíveis, o derivado 2 terá, possivelmente, a maior probabilidade de ser reconhecido pelo biorreceptor na sua conformação bioativa, devendo apresentar consequentemente maior atividade que o ligante natural 1. Este exemplo ilustra o efeito da "amarração" da conformação bioativa do ligante, pela inclusão do sistema cicloexânico.

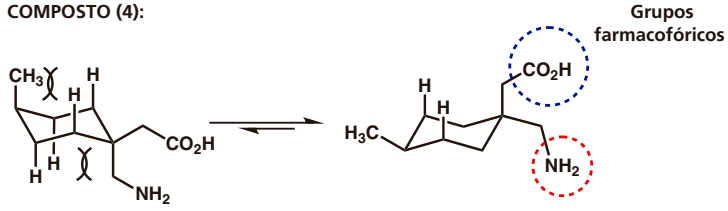
ITEM 3.2:

As diferenças de atividade observadas são decorrentes dos diferentes arranjos espaciais adotados pelos grupamentos farmacofóricos nas conformações mais estáveis dos compostos 3, 4, 5 e 6 como ilustrado a seguir:

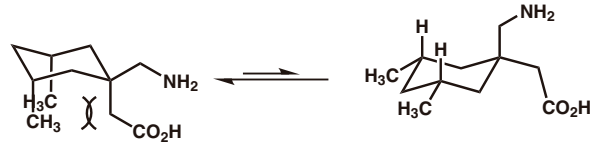
COMPOSTO (3):



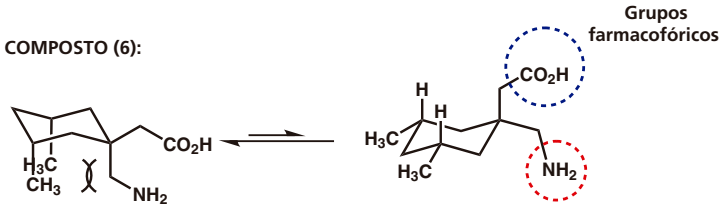
COMPOSTO (4):



COMPOSTO (5):



COMPOSTO (6):

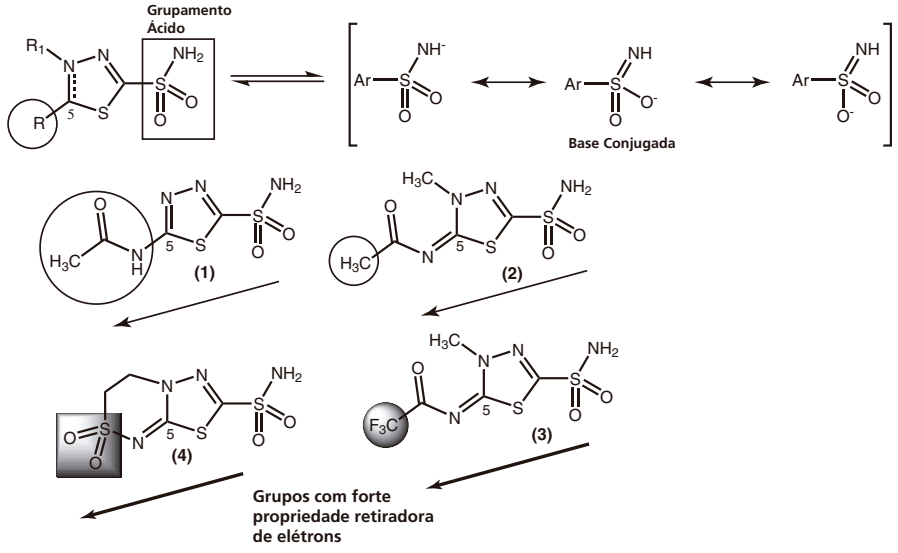


Os compostos mais ativos, isto é, 4 e 6, apresentam o grupamento aminometileno (indicado pelo círculo em vermelho) na configuração equatorial no sistema cadeira do

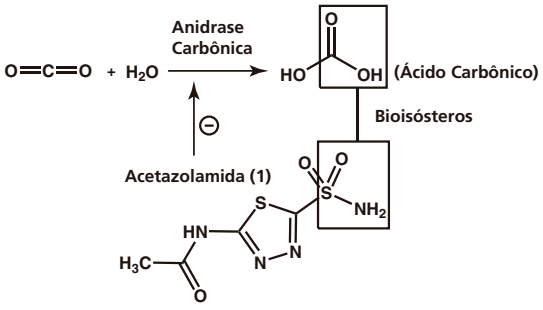
cicloexano e o grupamento carboximetileno (ilustrado pelo círculo em azul) na configuração axial, sempre nas conformações mais estáveis do cicloexano, onde se identificam o menor número possível de interações 1,3-diaxiais.

SOLUÇÃO DO EXERCÍCIO 13.4

Antes de analisar as eventuais razões moleculares para a diferença das constantes de ionização evidenciadas para as substâncias 1 e 2 *versus* 3 e 4, precisamos definir, sem ambiguidade, suas características estruturais intrínsecas como ácido ou como base. Neste contexto, o grupamento sulfonamida é de natureza ácida, devido à estabilidade de sua base conjugada que pode deslocalizar, por ressonância, a carga do átomo de nitrogênio para os átomos de oxigênio do grupamento do grupo SO_2. O perfil de acidez deste grupamento ionizável pode, então, ser modificado pela introdução de grupos retiradores de elétrons (GRE), que aumentam a estabilidade da base conjugada formada, por favorecerem a deslocalização de carga. Cabe destacar que, no caso destes compostos, o efeito de GRE será unicamente indutivo, uma vez que não há possibilidade de ressonância entre o grupo ionizável e o anel 1,3,4-tiadiazola. Considerando estes aspectos, podemos concluir que os compostos 1 e 2 apresentam valores de pKa similares devido ao efeito indutivo do grupo acetamida substituído em C-5 do anel heterocíclico, o qual não é influenciado pela introdução da insaturação, em função da ausência de efeitos de ressonância. Entretanto, a introdução de grupos com substituintes eletronegativos, por exemplo, $–CF_3$ ou $–SO_2$, potencializa o efeito retirador de elétrons, aumentando, consequentemente, a acidez dos devidos 3 e 4 como mostrado abaixo.



A parcial acidez de sulfonamidas 1,3,4-tiadiazólicas que atuam como inibidores da anidrase carbônica é característica estrutural importante para seu reconhecimento pelo sítio ativo desta enzima, uma vez que exploram o bioisosterismo do grupo sulfonamida com o grupamento ácido carboxílico do substrato natural, isto é, ácido carbônico.



A avaliação das propriedades farmacoterapêuticas esperadas para estes compostos deve considerar não só o perfil de inibição da anidrase carbônica *in vitro*, mas também propriedades que garantam o acesso da substância à biofase *in vivo*, por exemplo, o coeficiente de partição e o pKa.

Considerando que as diferentes propriedades eletrônicas dos substituintes em C-5 provocaram variações de pKa dos derivados sulfonamídicos, a avaliação comparativa do grau de ionização destes compostos no pH em que as substâncias são veiculadas, ou seja, 7,5, passa a ter relevância, devido aos efeitos que a ionização provoca no grau de lipofilicidade destes compostos, eventualmente repercutindo sobre sua biodisponibilidade. De modo ilustrativo, aplicando a equação de Henderson-Hasselbach para ácidos, pode-se quantificar da fração ionizada dos compostos 2 e 3.

Para o composto 2:

$$\%\ \text{ionização (ácido)} = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog}\,(7{,}5 - 7{,}4)} = 55{,}7\ \%$$

Para o composto 3:

$$\%\ \text{ionização (ácido)} = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog}\,(7{,}5 - 6{,}6)} = 87{,}4\ \%$$

Podemos concluir que, apesar de apresentar menor grau de ionização em pH 7,5, o derivado 2, e mesmo os demais compostos 1 e 4, tem reduzido coeficiente de partição em comparação com o derivado 3. As discrepâncias encontradas para esta importante propriedade físico-química, induzidas pela introdução dos três átomos de flúor na estrutura de 3, permite concluir que, mesmo apresentando menor valor de IC_{50} para inibição da anidrase carbônica, este derivado apresenta características que antecipam mais adequado perfil farmacoterapêutico *in vivo*.

SOLUÇÃO DO EXERCÍCIO 13.12

ITEM 12.1:

A análise das afinidades relativas para os compostos 1, 2 e 3 *viz-à-viz* o biorreceptor de angiotensina II (AT_1) indica que o substituinte da posição 5 do núcleo imidazólico participa do processo de reconhecimento molecular, provavelmente através de interações-H – por exemplo, hidróxi-metila, fragmento com propriedades doadoras-H, favorecendo a atividade, uma vez que a metilação desta hidroxila reduz em 25% a atividade, como exemplificado pelo composto 2. A acetilação da hidroxila, como em 3, reduz ainda mais a afinidade, indicando que o sítio receptor tem restrição estérica mesmo quando o grupamento em C-5 é aceptor-H.

ITEM 12.2:

À luz das conclusões enumeradas acima, os derivados 4 e 5 apresentam o mesmo padrão de substituição no sistema heterocíclico, como em 1, o que deve assegurar máxima afinidade no que se refere às interações através de ligações-H e acomodação hidrofóbica na bolsa lipofílica oeste do receptor AT_1.

Ambos os compostos 4 e 5 apresentam o mesmo padrão bifenílico presente na losartana, distante um átomo de carbono do sistema heterocíclico. Desta forma, deverão apresentar afinidade comparável àquela deste fármaco, pelos receptores AT_1. As principais diferenças estruturais entre o composto 4 e a losartana, residem no padrão de substituição do anel fenílico distal que apresenta um substituinte ácido carboxílico isóstero do sistema tetrazola, presente na losartana, que deverá assegurar o reconhecimento molecular pelo sítio receptor. A presença adicional de um substituinte *orto*-nitro neste anel distal no composto 4 contribui para potencializar a acidez do composto, favorecendo sua afinidade pelo receptor AT_1. No composto 5, em contraste, houve a introdução, no sistema bifenílico, de uma ponte etilidênica, evidenciando o novo caráter di-hidrofenantrênico com menor liberdade conformacional do que aquela presente na losartana e, portanto, responsável pelo melhor reconhecimento pelo receptor, conforme

indicado no modelo de interação. Desta forma, o composto 5 deve ter menor afinidade pelo receptor AT_1 do que a própria losartana e o análogo 4.

SOLUÇÃO DO EXERCÍCIO 13.17

O composto 2 é um regioisômero da minaprina (1) pois possui o grupamento metila, presente nesta substância neuroativa, com uma relação *orto* ao grupamento fenila que substitui o sistema piridazínico. Esta modificação estrutural introduz efeitos conformacionais que podem ser deletérios à atividade de 2. Entre os compostos 1 e 2, isômeros de posição, não há relação bioisostérica. O composto 3 possui duas singelas modificações estruturais em relação ao composto 1, representadas pela presença do grupamento 2-trifluormetila substiuindo o anel piridínico, o que caracteriza uma troca isostérica não clássica envolvendo a subunidade $–CF_3$, substituição ao átomo de nitrogênio sp^2 aromático dos anéis piridazínico & pirimidínico. A última diferença estrutural entre 3 e 1 reside no término do anel morfolínico que em 1 foi substituído pelo isóstero clássico piperazínico. O composto 4 possui esta mesma substituição isostérica terminal e apresenta um substituinte cloro, isóstero monovalente da metila, presente em 1, no átomo de carbono vizinho. Caso efeitos conformacionais deletérios tenham ocorrido em 2, o mesmo acontecerá com o composto 4. Há de ser ressaltado que a troca isostérica do átomo de nitrogênio do sistema piridazínico de 1, pelo grupamento trifluormetila em 3, poderá promover os mesmos efeitos estéricos capazes de reduzir a atividade deste isóstero.

SOLUÇÃO DO EXERCÍCIO 13.19

O composto 2 apresenta, em relação ao gossipol (1), produto natural isolado do óleo de algodão com propriedades inibidoras da espermatogênese, duas trocas isostéricas clássicas, a saber:

a) anelação dos dois grupamentos iso-propila de 1;
b) as funções catecólicas foram trocadas pelo sistema imidazólico.

Até então, o composto 2 pode ser considerado isóstero do produto natural 1. As diferenças estruturais adicionais dizem respeito às trocas de grupamento hidroxila e metila de 1, por sulfidrila e trifluormetila, respectivamente, caracterizando trocas isostéricas monovalentes clássicas: O / S e F / H.

O composto 3 apresenta trocas isostéricas clássicas envolvendo o grupamento metila de 1 e o átomo de cloro e o hidroxila substituído por um átomo de H, na região norte da molécula, eliminando o sistema catecólico do anel benzênico terminal superior. Embora, a rigor, H e OH sejam grupamentos monovalentes, portanto isostéricos, a eliminação do sistema catecólico do gossipol poderá excluir importantes sítios de ligações-H no composto 3, contribuindo para a perda de sua atividade. Ademais, a mesma exclusão do sistema catecólico ocorre no anel aromático inicial que em 3 foi substituído por um segundo anel fenila, caracterizando um quimiotipo naftila, de caráter hidrofóbico, que não caracteriza uma troca isostérica em relação ao composto natural. Portanto, o composto 2 é o melhor bioisóstero de 1.

15

GLOSSÁRIO

3D-QSAR (do inglês *three-dimensional quantitative structureactivity relationships*, relações quantitativas entre estrutura tridimensional e atividade) É um método que envolve a análise da relação quantitativa entre a atividade biológica de um conjunto de substâncias e suas propriedades tridimensionais por meio de métodos de correlação estatística.

4D-QSAR Neste método, as estruturas são avaliadas por um procedimento de dinâmica molecular e, na busca das correlações com a atividade, são consideradas não apenas o mínimo de energia de cada estrutura, como no método 3D-QSAR, mas a coleção de conformações obtidas.

5-Lipoxigenase (5-LO) Família de metaloenzimas ferro-dependente, localizadas no citosol ou nucleoplasma de células em repouso, que catalisam a oxidação da insaturação *cis* em C5 do ácido araquidônico, levando à formação do correspondente hidroperóxido lipídico, precursor dos leucotrienos.

Acetilcolina (ACh) Éster de colina. Neurotransmissor do sistema nervoso somático e do sistema nervoso autônomo; é o mediador químico dos nervos colinérgicos e agonista dos receptores nicotínicos e muscarínicos. Entre suas ações estão: vasodilatação, diminuição da frequência cardíaca, redução de força de contração cardíaca, funções cognitivas, broncoconstrição, aumento da motilidade intestinal, sudorese, salivação e miose.

Acetilcolinesterase (AChE) Enzima responsável pela hidrólise da acetilcolina. Encontrada nas sinapses neurais, junção neuromuscular e hemácias.

Ácido araquidônico (AA) Ácido graxo essencial poli-insaturado com 20 átomos de carbono, precursor dos icosanoides (*vide* icosanoides).

Agentes nootrópicos Substâncias capazes de aumentar uma ou mais função cerebral, tais como: cognição, memória, inteligência, motivação, atenção e concentração.

Agonista Substância endógena ou exógena (p. ex., fármaco) que interage com um biorreceptor específico provocando uma resposta fisiológica ou farmacológica, respectivamente, resultando em ativação ou inibição da atividade celular, mediada pelo biorreceptor envolvido.

Agregação plaquetária Fenômeno no qual as plaquetas se aderem uma às outras sobre o endotélio vascular lesionado, constituindo a fase derradeira da hemostasia primária.

Alvo terapêutico Sítio receptor eleito (enzima ou biorreceptor) com bases farmacológicas para a ação de um fármaco, capaz de permitir um determinado efeito terapêutico.

Análise comparativa de campos moleculares (CoMFA, do inglês *comparative molecular field analysis*) É um método de QSAR-3D que usa técnicas estatísticas de correlação para a análise de correlações quantitativas entre a atividade biológica de um conjunto de compostos com um alinhamento específico e suas propriedades eletrônicas e estéricas tridimensionais.

Análise conformacional Consiste na exploração dos arranjos espaciais (conformações) e das respectivas energias de uma estrutura molecular.

Análise de componentes principais (PCA, do inglês *principal components analysis*) É um método de redução de dados que usa técnicas matemáticas para identificar padrões em uma matriz de dados. O principal elemento deste método consiste na construção de um pequeno conjunto de novas variáveis ortogonais, ou seja, não correlacionadas, derivadas de uma combinação linear das variáveis originais.

Análise populacional É um esquema de partição, com base no uso das matrizes de densidade e de recobrimento, para distribuir os elétrons de uma estrutura molecular de algum modo fracionário entre suas várias partes (átomos, ligações, orbitais). Exemplos são as análises populacionais de Mulliken e de Löwdin.

Análogo Composto cuja estrutura química é relacionada a outro (p. ex., ligante, protótipo ou fármaco), podendo manifestar respostas farmacológicas distintas (*vide* congênere).

Ancoramento molecular Também chamado Atracamento Molecular ou *Docking*, é um método que prediz orientações e conformações de uma molécula ao interagir com outra (geralmente uma proteína) para formar um complexo energeticamente estável, classificadas por meio de funções matemáticas específicas, chamadas funções de escore ou de pontuação.

Angiotensina I Decapeptídeo inativo transformado por ação de uma enzima hepática em angiotensina II.

Angiotensina II Octapeptídeo ativo responsável por vasoconstrição intensa das arteríolas periféricas, sobretudo no território esplâncnico, e hipertensão arterial.

Ângulo diedro Considerando quatro átomos ligados em sequência ABCD, é o ângulo formado entre o plano definido pelos átomos ABC e o plano definido pelos átomos BCD; também chamado ângulo de torção.

Anidrase carbônica (CA) Enzima capaz de catalisar a reação entre dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O), gerando ácido carbônico (H_2CO_3), prótons (H^+) e íons bicarbonato (HCO_3^-). Presente em células renais e sanguíneas, possui papel central no transporte do CO_2 e no controle do pH sanguíneo.

Ansiolíticos Classe terapêutica responsável pela diminuição e/ou controle dos sintomas característicos da ansiedade e tensão.

Antagonista Substância endógena ou exógena (p. ex., fármaco) que interage com um biorreceptor específico sem ativá-lo, provocando o bloqueio da resposta fisiológica ou farmacológica, respectivamente. Ao nível do biorreceptor, é a entidade química que bloqueia as respostas associadas ao agonista.

Anti-helmínticos Classe terapêutica empregada na quimioterapia de helmintíases, isto é, parasitoses intestinais provocadas por vermes chamados helmintos (p. ex., *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenal*, *Necatur americanos*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis, Taenia solium, Taenia saginata*, *Schistosoma mansoni*, etc.).

Anti-hipertensivos Classe terapêutica responsável pelo controle da pressão arterial, atuando por meio de diferentes mecanismos de ação.

Anti-inflamatórios Classe terapêutica responsável pela prevenção e controle de fisiopatologias de origem inflamatória. Classicamente dividida em: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que têm como representante clássico o ácido acetilsalicílico, e os anti-inflamatórios esteroides, a exemplo dos corticosteroides.

Antiarrítmico Classe terapêutica responsável pelo tratamento de arritmias cardíacas, condição fisiopatológica em que há alteração da frequência e/ou do ritmo dos batimentos cardíacos.

Antiasmáticos Classe terapêutica responsável pelo tratamento e controle da sintomatologia associada à asma brônquica. Classificados, genericamente, em fármacos broncodilatadores e anti-inflamatórios.

Antibióticos Diz-se de substâncias de origem biológica, hemissintética ou sintética, tais como a penicilina e a tetraciclina, que impedem o desenvolvimento de microrganismos patogênicos atuando por diferentes mecanismos de ação.

Antidepressivo Classe terapêutica responsável pela diminuição e/ou controle dos sintomas característicos da depressão.

Antieméticos Diz-se de fármacos que previnem/controlam sintomas relacionados com enjoo, náuseas e vômitos.

Antilipêmicos Classe terapêutica de fármacos responsáveis pelo controle dos níveis sanguíneos de colesterol.

Antimaláricos Classe terapêutica composta por fármacos antiparasitários capazes de combater a malária. Atuam por meio de ações citotóxicas sobre o parasita causador da malária (i.e., *Plasmodium sp.*).

Antineoplásicos Classe terapêutica composta por fármacos empregados na quimioterapia de tumores malignos (*vide* antitumoral).

Antípodas Contrário, oposto. Enantiômero.

Antitrombóticos Classe terapêutica responsável pelo controle e tratamento de cardiopatias associadas ao tromboembolismo arterial e/ou venoso.

Antitumoral Classe terapêutica responsável pela destruição de células tumorais, visando evitar ou inibir o crescimento e a disseminação do câncer (*vide* antineoplásicos).

Antiviral Classe terapêutica responsável pelo combate e tratamento das infecções causadas por vírus.

Asma Conhecida como asma brônquica, constitui inflamação crônica das vias aéreas, seguida de episódios recorrentes de broncoespasmo, tosse, dispneia e opressão torácica.

Atividade inotrópica Atividade relativa à contractilidade miocárdica. O efeito inotrópico pode ser positivo (aumento da força de contração do coração) ou negativo (diminuição da força contrátil do coração).

Atividade intrínseca É a medida (α) da capacidade do fármaco em produzir um efeito farmacológico ao unir-se ao seu biorreceptor. Fármacos capazes de ativar um biorreceptor são considerados agonistas e possuem atividade intrínseca diferente de zero (agonista total: $\alpha = 1$; agonista parcial: $\alpha > 0$ e ≤ 1). Fármacos que bloqueiam os receptores possuem atividade intrínseca escassa ou nula e são considerados antagonistas ($\alpha = 0$).

Atividade salurética Atividade relativa à eliminação, pela urina, de iontes de cloro ou sódio.

Atracamento molecular Ver Ancoramento Molecular.

Atropoisomerismo Tipo de isomeria ótica sem envolvimento de carbono assimétrico, promovida por restrição conformacional ou rotacional em determinado tipo de composto com subunidade estrutural do tipo bifenila tetrassubstituída, sendo os enantiômeros isoláveis.

Autacoides Substâncias endógenas, estruturalmente diversas, que possuem propriedades fisiológicas variadas e essenciais à manutenção da hemóstase de diferentes órgãos (p. ex., eicosanoides, serotonina, histamina e endotelina). São considerados hormônios locais.

β-bloqueador Substâncias capazes de bloquear os receptores β-adrenérgicos, tornando-os insensíveis à ação dos agonistas adrenalina e noradrenalina. São usados no tratamento da hipertensão arterial.

β-oxidases Enzimas não microssomais que oxidam o carbono-β de ácidos graxos.

Bactericidas São antibióticos capazes de promover a destruição (morte) de bactérias, atuando por meio de distintos mecanismos farmacológicos de ação.

Benzodiazepínicos Classe de fármacos ansiolíticos (*vide* ansiolíticos), utilizados como sedativos, hipnóticos, relaxantes musculares, etc.

Bioativação metabólica Processo no qual um pró-fármaco (*vide* pró-fármaco) é convertido ao fármaco ativo, por meio de transformações metabólicas, frequentemente de fase 1. O termo é aplicado ainda à geração de metabólitos ativos, a partir do metabolismo de fase 1 ou fase 2 de um determinado fármaco.

Biodisponibilidade Termo que expressa a taxa ou a concentração de fármaco que atinge a circulação sistêmica a partir do seu sítio de administração.

Biofase Diz-se dos diversos compartimentos biológicos do organismo.

Bioisóstero São compostos resultantes da substituição de átomos ou grupo de átomos por outro, estruturalmente semelhante do ponto de vista eletrônico ou de suas propriedades físico-químicas. Uma substituição biosostérica produz um novo composto, estruturalmente similar ao original, com afinidade pelo mesmo biorreceptor, embora o bioisóstero possa apresentar perfil biológico distinto, em face de diferenças na atividade intrínseca ou em seu perfil farmacocinético.

Bioligante Substância ou micromolécula endógena e/ou exógena (p. ex., hormônios, neurotransmissores, fármacos, etc.) capaz de interagir por complementariedade molecular com biorreceptores.

Biomacromolécula Macromolécula endógena de natureza enzimática e/ou receptora, frequentemente referida como biorreceptor *(vide* biorreceptor).

Bionucleófilos Espécies ou compostos endógenos com caráter nucleofílico (p. ex., glutationa, bases purínicas e pirimidínicas) capazes de reagir com sítios eletrofílicos presentes em fármacos, protótipos ou xenobióticos, em geral, formando ligações covalentes irreversíveis.

Biorreceptor Biomacromolécula complexa, geralmente de natureza proteica, capaz de reconhecer estereoespecificamente um determinado ligante (*vide* receptor).

Biotransformação Transformações químicas, em sistemas biológicos, enzimaticamente catalisadas, envolvendo reações metabólicas de fase 1.

Cálculos de orbital molecular São cálculos quantomecânicos com base na equação de Schrödinger, que podem ser subdivididos em métodos semiempíricos e *ab initio*.

Campo de força É um conjunto de funções de potencial e parametrizações usadas em cálculos de mecânica e de dinâmica moleculares.

Carcinoma Tumor maligno desenvolvido a partir de células epiteliais, glandulares (chamado adenocarcinoma) ou de trofoblastos (chamado coriocarcinoma), capaz de invadir tecidos circulares originando metástases. As lesões do tipo carcinoma são frequentemente encontradas na pele, boca, pulmão, mama, estômago, colo de útero e próstata.

Carcinostático Fármacos antitumorais capazes de impedir o crescimento de carcinomas (*vide* carcinoma).

Cardiopatias Nome genérico de todas as doenças que acometem o coração.

Citocromo P450 (CYP450) Monoxigenases de função mista. Constitui ampla família de enzimas que catalisam a oxidação de substratos endógenos (p. ex., hormônios esteroides, ácidos graxos, vitaminas, etc.) e exógenos (p. ex., fármacos, poluentes atmosféricos, agrotóxicos, etc.). Estão envolvidas no metabolismo de Fase 1 de fármacos e outros xenobióticos, envolvendo reações de hidroxilação, desalquilação, epoxidação, deidrogenação e oxidação de heteroátomos.

Coeficiente de partição Define a relação da concentração de uma substância em óleo e em água. É, portanto, utilizado para determinar a solubilidade de uma substância em fase orgânica/aquosa, indicando sua hidrofobicidade.

Combinação linear de orbitais atômicos (LCAO, do inglês *linear combination of atomic orbitals*) É um método matemático *usad*o em cálculos quantomecânicos, que expressa a aproximação da função do orbital molecular como uma combinação linear de orbitais atômicos.

Complementaridade molecular Processo de reconhecimento molecular de uma micromolécula (p. ex., fármaco) por um biorreceptor (macromolécula), envolvendo a formação de ligações químicas complementares entre os resíduos de aminoácido do sítio receptor e os grupos funcionais da micromolécula.

Configuração absoluta Tipo de classificação de estereoisômeros que considera o arranjo tridimensional de moléculas quirais, especificando a ordem dos átomos conectados ao centro assimétrico. Para cada centro quiral, haverá uma configuração R (quando a sequência dos números segue o sentido horário) e/ou uma configuração S (quando a sequência dos números segue o sentido anti-horário). A partir da configuração absoluta é prevista a existência de enantiômeros e diastereioisômeros.

Configuração relativa Tipo de classificação que considera o arranjo espacial de elemento estereogênico (centro, eixo ou plano) em relação a outro elemento estereogênico na mesma molécula, portanto descreve a relação entre dois centros assimétricos.

Conformação bioativa Conformação na qual um determinado composto (p. ex., fármaco) interage, através de complementaridade molecular, com o biorreceptor.

Confôrmeros Isômeros conformacionais.

Congênere Substância estruturalmente relacionada à outra (i.e., análogo estrutural), obtida ou sintetizada pela mesma rota sintética. A série congênere é planejada de maneira que as modificações estruturais entre os compostos, obtidos através da mesma metodologia sintética, possam antecipar variações próximas de propriedades físico-químicas, por exemplo, permitindo sua comparação em termos das respostas biológicas apresentadas.

Conjunto de bases É um conjunto de funções matemáticas usadas em cálculos de orbital molecular.

Constante de afinidade (Ki) Expressa o grau de afinidade de um determinado bioligante (p. ex., fármaco) por seu biorreceptor.

Depsipeptídeo Compostos de natureza sintética ou natural contendo sequências alternadas de resíduos de α-aminoácidos e α-hidroxiácidos. Resultam em peptídeos nos quais uma ou mais ligação amida (CO-NHR) é substituída por um éster (CO-OR).

Dinâmica molecular Procedimento de simulação que consiste na computação do movimento dos átomos em uma molécula ou de átomos individuais ou moléculas em sólidos, líquidos e gases, de acordo com as leis de movimento de Newton. As forças que agem nos átomos, necessárias para simular os seus movimentos, são calculadas usando campos de força de mecânica molecular.

Distômero E*nanti*ômero de um composto quiral que é menos potente para uma determinada propriedade farmacológica, em relação ao seu antípoda (*vide* antípoda), podendo apresentar outras propriedades farmacológicas ausentes no antípoda, geralmente responsáveis por efeitos colaterais do emprego do racemato (*vide* efeitos colaterais; racemato).

Docking ver Ancoramento Molecular.

Dopamina Neurotransmissor monoaminérgico da família das catecolaminas. É intermediário da síntese de outras catecolaminas tais como noradrenalina e adrenalina, e biossintetizado a partir da descarboxilação da DOPA (i.e., di-hidroxifenilalanina). Possui ação vasopressora, simpatomimética e ação inotrópica. A desregulação deste mediador químico em certas regiões cerebrais está relacionada ao desenvolvimento da doença de Par*kinson* e da esquizofrenia.

ED_{50} Dose de fármaco necessária para atingir 50% do efeito farmacológico desejado.

Efeito bradicárdico Redução dos batimentos cardíacos.

Efeito de primeira passagem Diz-se do fármaco que sofre transformações metabólicas a nível intestinal ou hepático anterior a sua chegada à circulação sistêmica (metabolismo pré-sistêmico).

Efeito hipotensor Efeito relacionado à diminuição da pressão arterial.

Efeitos adversos Diz-se das reações indesejáveis promovidas por um fármaco.

Efeitos colaterais *Vide* efeitos adversos.

Eficácia Relaciona-se com a capacidade do fármaco de produzir uma resposta farmacológica máxima. Distingue-se de potência (quantidade de fármaco necessária para produzir a resposta farmacológica). A atividade de um determinado fármaco pode se relacionar à afinidade pelo sítio receptor e à capacidade de produzir o efeito farmacológico (p. ex., atividade intrínseca). Pode ser considerada como o estado em que a sinalização mediada pelo receptor torna-se máxima, de modo que qualquer quantidade adicional do fármaco não irá produzir nenhuma resposta adicional.

Enxaqueca Síndrome caracterizada por acessos de cefaleia intensa, comumente unilateral, tendo por sede as regiões temporal e orbitária, acompanhada de indisposição geral, náuseas e vômitos. Atualmente tratada por agonistas seletivos de receptores serotoninérgicos.

Enzima conversora de angiotensina (ECA) Enzima que compõe o sistema renina-angiotensina, de controle da pressão arterial, responsável pela transformação do peptídeo inativo angiotensina I na forma ativa angiotensina II.

Eosinófilos Variedade de leucócitos que se notabilizam pelo núcleo volumoso e multilobulado e pelas grandes granulações facilmente coráveis pela eosina.

Equação de Schrödinger Equação usada para cálculos quantomecânicos de propriedades como a energia de um sistema, na qual se inclui o comportamento ondulatório das partículas por meio da inclusão da função de onda deste sistema.

Esclerose múltipla Doença inflamatória grave, de causa desconhecida, com consequente desmielinização dos axônios de neurônios cerebrais e medulares, levando a vários sintomas neurológicos, incluindo: alterações sensoriais como a perda de sensibilidade tátil, parestesia, fadiga muscular, espasmos musculares ou dificuldades locomotoras; dificuldades na coordenação e de equilíbrio; dificuldades na fala ou na deglutição, entre outros.

Espécies biorreativas Espécies bioformadas a partir do metabolismo de xenobióticos (p. ex., fármaco) capazes de interagir com bionucleófilos através da formação de ligações covalentes.

Esquistossomicida Classe terapêutica de fármacos antiparasitários responsáveis pelo combate ao *Schistosoma mansoni* (agente etiológico da esquistossomose), isto é, gênero de verme da ordem dos tremátodes que infecta o homem através da ingestão de água e alimentos contaminados.

Esterases Enzimas capazes de hidrolisar seletivamente ligações químicas do tipo éster.

Estrutura privilegiada Subestrutura ou subunidade molecular presente em diferentes fármacos ou substâncias de interesse terapêutico, protótipos, de distintas classes terapêuticas com ação em diferentes alvos moleculares.

Eutômero Enantiômero de um fármaco quiral que apresenta maior atividade do que o antípoda.

Fármaco Uma substância útil para tratar, curar ou prevenir um estado fisiopatalógico ou doenças em seres humanos ou animais. São também consideradas fármacos as substâncias ativas empregadas em diagnóstico clínico ou capazes de modificar funções fisiológicas (p. ex., contraceptivos femininos).

Farmacóforo É o conjunto de características eletrônicas e estéricas que caracterizam um ou mais grupos funcionais (ou subunidades estruturais) necessários ao melhor reconhecimento, por complementaridade molecular, pelo biorreceptor. Portanto, são essenciais ao efeito farmacológico desejado. Farmacóforo não é uma molécula real, nem associações de grupos funcionais. Ao contrário, é um conceito abstrato que representa

as diferentes capacidades de interações moleculares de um grupo de compostos com o sítio receptor. O farmacóforo pode ser considerado como a "parte" molecular do fármaco essencial à atividade desejada.

Farmacopeia Livro oficial que reúne fórmulas e preceitos relativos à preparação de medicamentos, a partir de princípios ativos cujos métodos de identificação e caracterização do grau de pureza encontram-se documentados e aprovados pelo Estado.

Fármacos simbióticos Substâncias que manifestam ação simultaneamente sobre dois ou mais grupos de biorreceptores ou enzimas, pertencente a distintas vias bioquímicas. Devem possuir características moleculares que permitem o reconhecimento molecular pelos diferentes biorreceptores.

Fase farmacocinética A fase farmacocinética (ADME) de um fármaco diz respeito ao estudo dos fatores envolvidos na sua absorção (A), distribuição (D), metabolização (M) e eliminação (E).

Fase farmacodinâmica Fase responsável pelo estudo das interações moleculares que norteiam o reconhecimento molecular de um fármaco pelo receptor.

Fator de Boltzmann Na média, considerando-se um sistema composto por um grande número de partículas, a proporção de partículas que têm uma determinada energia Ei é constante; essa proporção é dada pelo fator de Boltzmann, igual a exp(-Ei/kBT), em que kB é a constante de Boltzmann e T é a temperatura.

Fitofármacos Fármacos de origem vegetal.

Fosfodiesterases (PDE) Família complexa de isoenzimas capazes de clivar seletivamente a ligação 3'-ester de fosfato de nucleotídeos cíclicos, isto é, 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Fosfolipase A_2 (PLA_2) Enzima responsável pela hidrólise em C-2 de fosfolípideos de membrana, liberando ácidos graxos essenciais, como o ácido araquidônico.

Fragmento molecular Substância com estrutura química de baixo peso molecular, capaz de ser reconhecida por receptor definido, ainda que com baixa afinidade, utilizada como modelo inicial para o desenho molecular de novos ligantes.

Funções de escore Também chamadas funções de pontuação, são métodos matemáticos aproximados para classificar as orientações e conformações de uma molécula após o procedimento de ancoramento molecular (*docking*) em outra molécula, a partir, por exemplo, da energia das interações presentes no complexo formado.

GABA Abreviação de ácido γ-aminobutírico, principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central de vertebrados.

Glicosídeos cardíacos Agentes cardiotônicos que provocam aumento da força contráctil do miocárdio. São substâncias naturais de Digitalis, botanicamente conhecida desde o século XVI, que possuem o núcleo esteroidal básico, ciclo pentanoperidrofenantrênico hidroxilado, de junção A/B e C/D-*cis* com substituintes lactônicos em C-17.

Glutationa (GSH) Tripeptídeo composto de cisteína, ácido glutâmico e glicina (i.e., γ-glutamilcisteinilglicina) com propriedades nucleofílicas (*vide* bionucleófilo endogéno), conferindo-lhe papel central no processo de detoxificação de espécies biorreativas formadas a partir do metabolismo de xenobiótiocos. Participa da etapa conjugativa do metabolismo de fármacos (fase 2), assim como na biossíntese de leucotrienos peptídicos (*Cys*-LT) a partir do LTA_4, e possui propriedades antioxidantes.

Gota Doença reumatológica de natureza inflamatória e metabólica resultante da deposição de cristais de ácido úrico nos tecidos e articulações.

Grupamento farmacofórico *Vide* farmacóforo.

Grupamento toxicofórico Grupamentos químicos ou subunidades estruturais responsáveis pelos efeitos tóxicos de uma determinada molécula ou fármaco.

Hamiltoniano Em cálculos quantomecânicos, é um operador ao qual corresponde a energia do sistema.

Hemissíntese Síntese parcial.

Herpes Doença viral provocada pelo vírus *Herpes spp*, que afeta a mucosa da boca ou região genital, normalmente caracterizada por lesões cutâneas consistindo em vesículas do volume de uma grande cabeça de alfinete, reunidas em número variável em um mesmo grupo e circundadas por um halo vermelho.

Hibridação molecular Estratégia de modificação molecular de fármacos empregada para o desenho estrutural de novos análogo-ativos ou na etapa de otimização de compostos-protótipos. Compreende a identificação das subunidades farmacofóricas de dois protótipos/fármacos que são acopladas em uma nova estrutura, combinadas com grupamento espaçadores (*spacers*) ou grupos de união (*linkers*), de tal maneira que os farmacóforos sejam respeitados estruturalmente.

Hipertensão Termo tomado habitualmente no sentido de aumento da pressão sanguínea vascular ou arterial. Comumente referida como hipertensão arterial, é definida como a pressão sanguínea de valor igual ou superior a 140/90 mmHg para um adulto jovem e representa um dos principais fatores de risco para a ocorrência do acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, aneurisma e outras cardiopatias.

Hipertermia maligna Doença muscular hereditária potencialmente grave, caracterizada por resposta hipermetabólica após exposição a anestésico inalatório.

Histamina Mediador químico de natureza imidazólica, presente nos diversos tecidos animais, capaz de provocar a secreção do suco gástrico e a contração das fibras lisas e arteríolas. É responsável pelo desencadeamento de fenômenos alérgicos relacionados com a asma, a urticária e o choque anafilático. Esta amina biogênica é biossintetizada a partir da descarboxilação da histidina.

HIV Vírus da imunodeficiência adquirida, agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

HOMO (do inglês *highest occupied molecular orbital*) No conjunto de orbitais moleculares, é o orbital ocupado por elétrons que apresenta a energia mais alta. Junto com o LUMO, forma os chamados orbitais de fronteira.

Homologação A homologação de um composto-protótipo resulta da inserção de um grupo metileno, originando um homólogo linear quando se dá em uma cadeia, ou um homólogo cíclico quando a inserção se dá em um ciclo. Pode haver variações neste processo, como a inserção de um grupamento metila, originando um homólogo ramificado. A inserção de um isóstero nitrogenado do metileno, por exemplo **–NH–**, origina um aza-homólogo. A inserção de uma insaturação caracteriza um homólogo vinílogo, da mesma maneira que a inserção de um grupo fenila caracteriza um fenílogo.

Homoquiral Oticamente puro.

IC_{50} Concentração requerida para atingir 50% do efeito inibitório máximo.

Icosanoides Icosanoides ou eicosanoides constituem família de substâncias endógenas bioformadas a partir de ácidos graxos essenciais com 20 átomos de carbono contendo 3, 4 ou 5 duplas ligações. Os eicosanoides biologicamente mais relevantes derivam do ácido araquidônico, dando origem às prostaglandinas, aos tromboxanos e aos leucotrienos. Eles exercem papel importante na hemóstase plaquetária, gástrica e renal e em processos inflamatórios e alérgicos.

Índice terapêutico Relação existente entre a dose efetiva e a dose letal, expressa pela razão dos valores de ED_{50} e LD_{50} de um determinado fármaco.

Indutor enzimático Substância(s) que tem a propriedade de induzir o aumento da síntese ou da atividade enzimática de uma determinada enzima. Os mecanismos de indução podem ser diversos. Quando relacionada a indução das enzimas responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos (p. ex., fármacos) resulta na diminuição de sua vida média.

Inibição bimolecular Substâncias que atuam por meio da inibição de reações enzimáticas biomoleculares. Os inibidores que possuem em suas estruturas subunidades similares a cada um dos substratos enzimáticos são considerados inibidores bi-substrato, geralmente potentes e seletivos (*vide* PALA).

Inibidor enzimático Substância capaz de diminuir ou suprimir a atividade de uma determinada enzima. Quando relacionada à inibição das enzimas responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos (p. ex., fármacos) resulta no aumento de sua vida média.

Inibidor irreversível Diz-se de inibidor que se liga covalentemente à enzima, geralmente em seu sítio biocatalítico, provocando sua inibição definitiva. Categoria de inibição útil na quimioterapia antineoplásica e antimicrobiana.

Inibidor reversível Classificado em competitivo ou não competitivo, relaciona-se à capacidade de um ligante inibir a atividade enzimática a partir da competição com o substrato natural ou da ligação a sítios alostéricos, provocando a inibição enzimática por meio de interações reversíveis tempo-dependentes.

Interações medicamentosas Interações resultantes dos efeitos de um fármaco sobre os efeitos de outro. Podem ser classificadas em interações do tipo físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Tais interações podem ser insignificantes, benéficas ou deletérias.

Isomeria geométrica Tipo de isomeria que envolve os compostos insaturados (i.e., isomeria geométrica).

Leucócito-elastase (LE) Protease (*vide* protease) serínica de natureza glicoprote*ica*. Existem duas isoformas conhecidas capazes de hidrolisar a elastina, componente do tecido conectivo do pulmão. Trata-se de um alvo terapêutico útil para o tratamento do enfisema pulmonar.

Leucotrienos (LT) Autacoides oriundos do metabolismo do ácido araquidônico, bioformados por ação da 5-lipoxigenase (5-LO). São classificados em leucotrieno B4 e leucotrienos cisteínicos (LTC4, LTD4 e LTE4) e possuem papel central no desenvolvimento de respostas inflamatórias, alérgicas e asmáticas. Os leucotrienos cisteínicos foram originalmente identificados como a "substância lenta da resposta anafilática".

Ligações H São interações atrativas realizadas entre o átomo de hidrogênio de uma molécula ou fragmento molecular, ligado a um átomo eletronegativo (X-**H**), com um átomo igualmente eletronegativo contendo pares de elétrons não emparelhados (p. ex., **Y** =F, N, O).

Linfoma Grupo de diferentes doenças neoplásicas do sistema linfático, originadas pela proliferação clonal de linfócitos B ou T. São classificados em dois grupos: linfomas Hodgkin e linfomas não Hodgkin.

Lipoproteínas de baixa densidade Variedade de lipoproteína que transporta triacilglicerídeos e colesterol endógenos do fígado para os tecidos.

LUMO (do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*) No conjunto de orbitais moleculares, é o orbital vazio que apresenta a energia mais baixa. Junto com o HOMO, forma os chamados orbitais de fronteira.

Macrófagos Células fagocíticas encontradas no tecido conectivo, endotélio vascular, baço e medula óssea, originárias de células sanguíneas denominadas monócitos.

Mecânica molecular É um método para o cálculo das geometrias e energias de moléculas usando-se campos de força empíricos, também chamado método clássico. O método pressupõe que as funções de potencial podem ser transferidas dentro de um conjunto de moléculas semelhantes.

Mecânica molecular Sinônimo de método de campo de força, mecânica molecular é o cálculo das geometrias e energias conformacionais de moléculas usando uma combinação de campos de força empíricos.

Meia-vida Tempo necessário para eliminar metade da dose administrada de um determinado fármaco: $t_{½}$.

Metabólito Substância bioformada a partir das reações metabólicas, enzima catalisada, características do metabolismo de fase 1 ou de fase 2 de xenobióticos (p. ex., fármacos).

Método AM1 É usado para cálculos quantomecânicos semiempíricos, desenvolvido na Universidade de Austin no Texas (AM1 5 Austin Model 1). O método envolve apenas os elétrons de valência dos átomos da molécula e o uso de parâmetros para simplificar a resolução da equação de Schrödinger.

Método Hartree-Fock É um método para cálculos quantomecânicos para a determinação da função de onda e da energia de um sistema contendo N elétrons, no qual a função de onda multieletrônica é aproximada como um produto de N funções de onda de um elétron. É também chamado método do campo autoconsistente.

Método PM3 É usado para cálculos quantomecânicos semiempíricos, desenvolvido posteriormente ao método AM1 e que difere deste principalmente na metodologia empregada para gerar os parâmetros usados para simplificar a resolução da equação de Schrödinger. O método envolve apenas os elétrons de valência dos átomos da molécula. Versões mais recentes são os métodos PM6 e PM7.

Método RM1 É usado para cálculos quantomecânicos semiempíricos, desenvolvido na Universidade Federal de Pernambuco (RM1 5 Recife Model 1). O método envolve apenas os elétrons de valência dos átomos da molécula e o uso de parâmetros para simplificar a resolução da equação de Schrödinger.

Métodos *ab initio* Métodos de cálculos quantomecânicos independentes de quaisquer dados experimentais que não sejam constantes fundamentais. Os métodos têm como base o uso da equação de Schrödinger completa para tratar todos os elétrons do sistema.

Métodos estocásticos São métodos não determinísticos, ou seja, são métodos em que cada estado é gerado probabilisticamente. Um exemplo é o método de Monte Carlo.

Métodos quantomecânicos semiempíricos São métodos que usam parâmetros derivados de dados experimentais para simplificar os cálculos quantomecânicos. A simplificação pode ocorrer em vários níveis: simplificação do Hamiltoniano, avaliação aproximada de certas integrais moleculares e simplificação da função de onda.

Micromolécula Termo genérico normalmente empregado como sinônimo de bioligante (*vide* bioligante).

Minimização de energia É um procedimento matemático para localizar as conformações estáveis (mínimos de energia) de uma ou mais moléculas.

Modelagem comparativa Também chamada Modelagem por Homologia, é um método para gerar um modelo de uma proteína, cuja estrutura tridimensional é desconhecida, a partir de dados de coordenadas de proteínas semelhantes, obtidos por cristalografia de raios X, entre outros métodos.

Modelagem molecular Técnica empregada para estudar as características estruturais e propriedades físico-químicas de uma substância, empregando os recursos da química computacional acoplados às interfaces gráficas. Permite a obtenção de modelos tri-dimencionais (3D) representativos.

Modelagem por homologia Ver Modelagem Comparativa.

Monoaminoxidase (MAO) Enzima envolvida no catabolismo de neurotransmissores monoaminérgicos endógenos (p. ex., dopamina, adrenalina, noradrenalina e serotonina) e no metabolismo de monoaminas exógenas, por meio de processo conhecido por desaminação oxidativa.

Monte Carlo É um procedimento de simulação que consiste em amostrar aleatoriamente o espaço conformacional de uma molécula ou o espaço conformacional e das orientações de um conjunto de moléculas, selecionando as geometrias de acordo com critérios de energia.

Neurofarmacologia Ramo da farmacologia responsável pelo estudo dos efeitos dos medicamentos sobre o sistema nervoso central (SNC).

Neurolépticos Classe de fármacos que atuam predominantemente ao nível dos neurotransmissores centrais, também denominados antipsicóticos, capazes de inibir funções psicomotoras. O protótipo desta classe foi o haloperidol.

Neurotransmissor Mediadores químicos das células nervosas. Incluem a acetilcolina (ACh), a noradrenalina, a dopamina, a adrenalina, a serotonina (5-HT), a histamina e o ácido γ-aminobutírico (GABA).

Neutrófilos Célula fagocítica, também conhecida por leucócito polimorfonuclear. Apresenta núcleo muito irregular, segmentado e de protoplasma salpicado de inúmeras e finíssimas granulações neutrófilas, representando a variedade de leucócito mais abundante na circulação sanguínea.

NMDA *N*-metil *D*-aspartato (NMDA), aminoácido excitatório agonista do neurotransmissor glutamato. Exerce seus efeitos biológicos por meio da ativação de receptores de NMDA de natureza ionotrópica, estando envolvida em mecanismos de plasticidade sináptica, aquisição de memórias, aprendizado, etc.

Noradrenalina Catecolamina secretada, sobretudo, pelas células simpáticas dos gânglios paravertebrais, biossintetizada a partir da dopamina. Sua ação vasoconstritora e hipertensiva é superior à da dopamina, atuando por meio de estimulação dos receptores adrenérgicos.

Nucleófilos endógenos *Vide* bionucleófilos.

Orbitais (atômicos ou moleculares) São funções de onda que dependem explicitamente das coordenadas espaciais de apenas um elétron, representadas em cálculos quantomecânicos por funções matemáticas adequadas (p. ex., funções Gaussianas ou de Slater). Um conjunto de orbitais atômicos descritos por uma determinada função é o conjunto de bases.

Otimização do composto-protótipo A otimização do composto-protótipo representa etapa-chave da química medicinal, na qual um fármaco, ou mais comumente um composto-protótipo, é racionalmente modificado a partir da introdução de alterações estruturais pontuais, que conduza a uma nova substância estruturalmente relacionada à primeira, acessível sinteticamente. A substância otimizada deve ser capaz de apresentar propriedades estereoeletrônicas e físico-químicas que lhe assegurem um melhor perfil farmacocinético, farmacodinâmico e de segurança (menor toxicidade), compatível com seu eventual emprego clínico.

PALA *N*-(fosfonacetil)-*L*-aspartato é um inibidor bi-substrato alostérico, de alta afinidade pelo estado ativo da enzima aspartato-transcarbamoilase (ATCase), que regula a biossíntese de bases pirimidínicas.

Peptoide Emprega-se para caracterizar um fármaco ou protótipo que possua características similares aos peptídeos.

Perfil farmacoterapêutico Diz-se do espectro de atividades farmacológicas de um fármaco, incluindo aquelas de natureza farmacodinâmica e farmacocinética.

Planejamento de fármacos auxiliado por computador (CADD, do inglês *computer-assisted drug design*) Envolve todas as técnicas computacionais usadas para descobrir, planejar e otimizar compostos biologicamente ativos para uso proposto como fármacos.

Planejamento de fármacos baseado na estrutura dos ligantes (LBDD, do inglês *ligand based drug design*) Conjunto de técnicas de CADD, aplicado quando se dispõe de informações sobre a estrutura dos compostos bioativos e sobre suas atividades biológicas.

Plaquetas Células sanguíneas anucleadas, provenientes da fragmentação de megacariócitos e com um papel importante na coagulação sanguínea.

Polimorfismo Em química: fenômeno apresentado por substâncias que cristalizam em diferentes sistemas. Em biologia: ocorrência simultânea, na população, de genomas que apresentam variações nos alelos de um mesmo lócus, resultando em diferentes fenótipos, cada um com uma frequência determinada.

Pose É cada um dos modos de interação de um ligante gerados em um procedimento de ancoramento molecular, definido por uma dada orientação e por uma dada conformação do ligante no sítio de interação explorado.

Potência Potência de um fármaco refere-se à dose necessária para provocar uma resposta específica de intensidade desejada, comparada a um padrão. É um indicador comparativo de atividade relativa a uma substância padrão, dependendo da afinidade e da

eficácia. Dois diferentes agonistas de um dado biorreceptor podem ser equipotentes, mas terem distintas afinidades e atividade intrínseca.

Pró-fármaco Diz-se de uma substância que necessita sofrer biotransformação química ou metabólica antes de apresentar o efeito farmacológio desejado. Os pró-fármacos (farmacologicamente inativo) podem ser planejados visando otimizar propriedades farmacêuticas, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas do fármaco (farmacologicamente ativo) que lhe deu origem.

Propriedades hipnonarcóticas Diz-se das propriedades que um fármaco ou protótipo apresenta ao nível do sistema nervoso central (SNC), provocando hipnose e alteração do estado de consciência, em geral causando dependência. Derivados opiáceos, derivados da morfina, apresentam esta característica.

Propriedades ocitócicas Propriedades relativas à aceleração do parto, por provocarem ou acelerarem as contrações uterinas (p. ex., ocitocina).

Prostaglandina desidrogenase (PGDH) Enzima responsável pela oxidação do grupamento álcool alílico em C-15 da cadeia-v do esqueleto prostanoidal, produzindo o metabólito inativo, 15-ceto-PG, substrato da prostaglandina-redutase (PGR).

Prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS) Enzima citoplasmática responsável pela bioformação das prostaglandinas a partir de ácidos graxos essenciais insaturados. O metabolismo do ácido araquidônico pela PGHS conduz à formação das PGs da série 2. A PGHS apresenta duas atividades, cicloxigenase e peroxidase. Em razão disso não se deve mais empregar sua denominação antiga: cicloxigenase (COX). A PGHS existe em duas isoformas conhecidas sendo uma a PGHS-1, constitutiva, e a PGHS-2, majoritariamente induzida por estímulos inflamatórios. Sua inibição seletiva é o mecanismo de ação dos agentes anti-inflamatórios não esteroides de segunda geração, desprovidos de efeitos gastro-irritantes.

Prostaglandina H_2 (PGH_2) Prostaglandina precursora das prostaglandinas da série 2, PGD, PGE, PGF, PGJ, PGI, e TXA. Estes dois últimos são particularmente importantes no processo da hemostasia plaquetária. A PGH_2 possui propriedades algésicas.

Prostaglandina redutase (PGR) Enzima responsável pelo catabolismo das prostaglandinas, dependente da ação PGDH, pois reduz a ligação dupla das 15-ceto-PG's.

Prostaglandinas (PGs) Autacoides icosanoídicos provenientes do metabolismo de ácidos graxos essenciais, insaturados, pela ação da PGHS. Existem três séries, 1, 2 e 3, classificadas em função do número de insaturações que apresentam nas cadeias laterais, provenientes de seus bioprecursores, os ácidos graxos. Quando se originam do ácido araquidônico são as PGs da série 2, mais importantes fisiologicamente por funcionarem como autênticos mediadores celulares, essenciais no controle de diversos fenomênos biológicos vitais, como a hemostase renal e gastrintestinal. Receberam esta denominação de Von Euler, que acreditou, inicialmente, serem produzidas na próstata. Ironicamente, a próstata é um dos poucos tecidos que não produzem PGs.

Protease Grupo de enzimas capazes de hidrolisar ligações peptídicas seletivamente. São classificadas em função da natureza nucleofílica que possuem como serino-proteases, aspartato-proteases, cisteínil-proteases. Representam alvos-terapêuticos atraentes para o tratamento de diversas fisiopatologias.

Proteínas plasmáticas Proteínas constituintes do plasma sanguíneo compreendendo as albuminas, as globulinas e o fibrinogênio.

Protômero *Vide* tautômero.

Protótipo Primeiro tipo ou exemplar original, modelo. Diz-se do composto originalmente identificado que apresenta atividade farmacológica *in vivo*.

Psicotrópicos Fármacos que atuam sobre a atividade cerebral, produzindo alterações de comportamento, humor e cognição. Causam frequentemente dependência.

QM/MM (do inglês *quantum mechanics/molecular mechanics*) São procedimentos nos quais os métodos clássico e quântico são usados ao mesmo tempo em um sistema molecular, mas em regiões diferentes deste sistema.

Quimioterápicos Terapia baseada no uso de substâncias químicas. Qualquer tratamento que envolva substâncias químicas representa uma quimioterapia. Entretanto, o uso rotineiro condicionou o emprego do termo para fármacos que apresentem toxidez seletiva contra microrganismos, protozoários, vírus e células tumorais; sendo conhecidos como quimioterápicos antimicrobianos, antiparasitários, antivirais e antineoplásicos, respectivamente.

Quiralidade Propriedade relativa à assimetria. Define objetos, através da configuração espacial dos átomos, que não são sobreponíveis à sua própria especular.

Racemato Diz-se de qualquer mistura constituída por dois antípodas óticos, em proporção equimolecular. Logo, oticamente inativa.

Reancoramento Também chamado *redocking*, é um procedimento no qual se ancora uma molécula que foi cocristalizada com o seu receptor e se comparam as soluções resultantes com a estrutura experimental.

Receptor O receptor (*vide* biorreceptor) é uma biomacromolécula, de natureza proteica, enzimática, canais iônicos, ou ácidos nucleicos, de localização membranar, trans-membrânica ou intracelular. São capazes de reconhecer estereoespecificamente bioligantes específicos (p. ex., neurotransmissores, hôrmonios, autacoides e fármacos), respeitando fenômenos conformacionais, topológicos e de complementaridade molecular.

Receptor benzodiazepínico Sítio de ligação de compostos benzodiazepínicos sobre os receptores $GABA_A$.

Reconhecimento molecular A interação entre duas moléculas, por exemplo, ligante e seu biorreceptor, é dependente de fatores estéricos, conformacionais e da complementaridade molecular envolvendo interações de natureza eletrostática e hidrofóbicas. Um biorreceptor "reconhece" o ligante quando estes fatores estruturais se conjugam contribuindo para uma interação bi-molecular ideal.

Retroisosterismo Tipo de bioisosterismo não clássico relacionado a grupamentos funcionais invertidos.

Retrovírus Vírus-RNA, que deve sofrer transcrição reversa a DNA dupla fita na infecção da célula hospedeira.

RNase H Endonuclease não específica, que catalisa por mecanismo hidrolítico a clivagem de RNA. Constitui-se em alvo molecular potencial para o desenvolvimento de novos antirretrovirais para o tratamento do HIV.

SAR Relação entre a estrutura química e atividade farmacológica.

Seconucleosídeo Nucleosídeo com unidade de açúcar acíclico. Sinônimo de aciclonucleosídeo.

Segundo mensageiro Pequena molécula ou íon formado ou liberado a partir da interação de um ligante (p. ex., fármaco) com seu biorreceptor, que permite a condução de sinais bioquímicos até o interior da célula, conduzindo a uma resposta fisiológica ou farmacológica.

Seletividade funcional Discriminação entre subtipos de receptores.

Simplificação molecular Estratégia de modificação molecular empregada nas etapas de desenho molecular ou otimização de fármacos ou protótipos, permitindo a obtenção de novos análogos ativos de estrutura mais simples em relação ao protótipo inicial (*vide striptease* molecular).

Sistema renina-angiotensina (RAS) Conjunto fisiológico formado pela renina e seu derivado, a angiotensina. Ele estimula a produção de aldosterona e, por esse mecanismo, reduz a eliminação de sódio e aumenta a pressão arterial.

Sódio-potássio-ATPase (Na^+/K^+-ATPase; Na^+,K^+-ATPase) A Na^+,K^+-ATPase é uma enzima que participa da "bomba-Na/K" intracelular. Consiste em duas subunidades dissimilares: subunidade biocatalítica-α e subunidade glicosilada-β. Três isoformas são conhecidas. Mudanças na distribuição destas isoformas nos diferentes tecidos, em função da idade, presença de eletrólitos, condições hormonais, entre outras, têm importantes implicações na fisiologia celular.

SOMO (do inglês *singly occupied molecular orbital*) No conjunto de orbitais moleculares em uma estrutura radicular, é o orbital ocupado por um único elétron que apresenta a energia mais alta.

***Striptease* molecular** Estratégia de simplificação molecular.

Substâncias nefrotóxicas Substâncias tóxicas às células renais.

Subunidade estrutural Parte da estrutura química de uma substância, por exemplo, fármaco ou protótipo.

Superfície de energia potencial É a superfície que representa a energia de um sistema molecular à medida que as posições nucleares são variadas no espaço, por exemplo por meio da rotação de ângulos diedros.

Tautomeria Isomeria funcional em que os isômeros apresentam comportamentos químicos diferentes, mantendo-se sempre em equilíbrio químico dinâmico (p. *ex.*, equilíbrio cetoenólico).

Tautômeros Isômeros provenientes de tautomeria.

Teoria do funcional de densidade É um método para cálculos quantomecânicos para determinação de propriedades de um sistema a partir de um funcional, uma função de outra função, no caso a densidade eletrônica do sistema.

Terpeno Classe de substâncias naturais, contendo C, H e O. São classificados de acordo com o número de unidades de isopreno, ou unidades C5 presentes em sua estrutura. Exemplos: hemiterpenos (C5); monoterpenos (C10); sesquiterpenos (C15); diterpenos (C20); etc.

Tirosina quinase Família de proteínas responsável pela fosforilação de substratos proteicos, a exemplo de diferentes enzimas relacionadas com a proliferação, diferenciação, sobrevivência e morte celular. A fosforilação catalisada pela tirosina-quinase pode resultar de acordo com a natureza da enzima fosforilada em sua ativação ou inibição.

Topografia do receptor Mapa do biorreceptor que representa sua topografia, identificando aminoácidos envolvidos no reconhecimento molecular de ligantes. Um modelo topográfico pode ser obtido ou construído a partir de dados de SAR (2D, 3D ou 4D) e das propriedades conformacionais de ligantes estruturalmente diversos, rígidos e flexíveis, ativos e inativos quanto à resposta farmacológica típica. Permite a identificação hipotética do farmacóforo com base nas interações moleculares envolvidas, tais como π-*staking*, ligação-H, iônicas e hidrofóbicas.

Topoisomerase-1 Controla o processo de replicação e empacotamento do DNA. Produz supertorção do DNA, criando quebras transitórias na fita simples de DNA.

Transcriptase reversa Também conhecida como DNA polimerase RNA-dependente, realiza a polimerização de moléculas de DNA a partir de moléculas de RNA. É o alvo molecular de ação de fármacos antivirais para o tratamento do HIV.

Tromboxana A_2 (TXA_2) Autacoide oriundo do metabolismo do ácido araquidônico pela participação da tromboxana sintase (TXS), com importantes propriedades vasoconstritoras e indutoras da agregação plaquetária.

Tromboxana sintase (TXS) Enzima ferro-dependente, responsável pela biotransformação de PGH_2 em TXA_2. Alvo terapêutico útil para a descoberta de fármacos antitrombóticos.

Tuberculostático Fármacos ou substâncias capazes de inibir o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis,* utilizados no tratamento da tuberculose.

Xenobiótico Diz-se de uma substância exógena que é absorvida pelo organismo (p. ex., fármaco, aromatizantes, inseticidas, poluentes atmosféricos, agrotóxicos, etc.).

16

ANEXOS

TABELA ▶ PARÂMETROS ESTEREOELETRÔNICOS E CONSTANTES DE HIDROFOBICIDADE

SUBSTITUINTE	π_{ORTO}	π_{META}	π_{PARA}	$\pi_{BENZENO}$	σ_{META}	σ_{PARA}	F	R	MR	ES
H	0	0	0	0	0	0	0	0	1,03	1,24
F	0,00	0,22	0,15	0,14	0,34	0,06	0,43	−0,34	0,92	0,78
Cl	0,76	0,77	0,73	0,71	0,37	0,23	0,41	−0,15	6,03	0,27
Br	0,84	0,96	0,19	0,86	0,39	0,23	0,44	−0,17	8,88	0,08
I	0,93	1,18	1,43	1,12	0,35	0,18	0,40	−0,19	13,94	−0,16
OH	−0,41	−0,50	−0,61	−0,67	0,12	−0,37	0,29	−0,64	2,85	0,69
OMe	−0,33	0,12	−0,03	−0,02	0,12	−0,27	0,26	−0,51	7,87	0,69
OEt	0,17	0,62	0,47	0,38	0,10	−0,24	0,22	−0,44	12,47	
O-n-Pr	0,67	1,12	0,97	1,05	0,10	−0,25	0,22	−0,45	17,06	
O-i-Pr	0,55	1,00	0,85		0,10	−0,45	0,30	−0,72	17,06	
O-n-Bu	1,17	1,62	1,47		0,10	−0,32	0,25	−0,55	21,66	
OPh	0,97	1,56	1,34	2,08	0,25	−0,03	0,34	−0,35	27,68	
OBn				1,66		−0,42			32,19	
OAc	−0,58	−0,60	−0,58	−0,64	0,39	0,31	0,41	−0,07	12,47	
OBz				1,46	0,21	0,13	0,23	−0,08	32,33	
Me	0,84	0,52	0,60	0,56	−0,07	−0,17	−0,04	−0,13	5,65	0
Et	1,39	0,99	1,10	1,02	−0,07	−0,15	−0,05	−0,10	10,30	−0,07
n-Pr	1,89	1,45	1,60	1,55	−0,07	−0,13	−0,06	−0,08	14,96	−0,36
i-Pr	1,77	1,33	1,43	1,53	−0,07	−0,15	−0,05	−0,10	14,98	−0,47
n-Bu	2,39	1,92	2,10	2,13	−0,08	−0,16	−0,06	−0,11	19,59	−0,39
i-Bu						−0,12			19,59	−0,93

(*continua*)

TABELA ▶ PARÂMETROS ESTEREOELETRÔNICOS E CONSTANTES DE HIDROFOBICIDADE (*CONTINUAÇÃO*)

SUBSTITUINTE	π_{ORTO}	π_{META}	π_{PARA}	$\pi_{BENZENO}$	σ_{META}	σ_{PARA}	F	R	MR	ES
s-Bu				2,04		−0,12			19,59	−1,13
t-Bu	2,17	1,70	1,88	1,98	−0,10	−0,20	−0,07	−0,13	19,62	−1,54
Ciclopropila				1,14	−0,07	−0,21	−0,03	−0,19	13,53	
Ciclopentila				2,14		−0,02			22,02	−0,51
cicloexila				2,51		−0,22			26,69	−0,79
Ph		1,92	1,74	1,96	0,06	−0,01	0,08	−0,08	25,36	
Bn				2,01	−0,08	−0,09	−0,08	−0,01	30,01	−0,38
CF_3	1,04	1,10	1,04	0,88	0,43	0,54	0,38	0,19	5,02	−1,16
CCl_3				1,31	0,32	0,33	0,31	0,05	20,12	−2,06
CH_2Cl				0,17	0,11	0,12	0,10	0,03	10,49	−0,24
CH_2Br				0,79	0,12	0,14	0,10	0,05	13,39	−0,27
CH_2OH				−1,03	0,00	0,00	0,00	0,00	7,19	0,03
CH_2CN				−0,57	0,16	0,01	0,21	−0,18	10,11	−1,14
CH_2COOH				−0,72		−0,07			11,88	
CH_2CONH_2				−1,68		0,07			14,41	
$CH=CH_2$				0,82	0,05	−0,02	0,07	−0,08	10,99	
$CH_2CH=CH_2$				1,10					14,49	
C≡CH				0,40	0,21	0,23	0,19	0,05	9,55	
C≡N	−0,33	−0,31	−0,33	−0,57	0,56	0,66	0,51	0,19	6,33	0,73
CHO	−0,43	−0,47	−0,47	−0,65	0,35	0,42	0,31	0,13	6,88	
COMe		−0,28	−0,39	−0,55	0,38	0,50	0,32	0,20	11,18	
COPh				1,05	0,34	0,43	0,30	0,16	30,33	
COOH				−0,32	0,37	0,45	0,33	0,15	6,93	
COOMe		−0,04	−0,04	−0,01	0,37	0,45	0,33	0,15	12,87	
$CONH_2$		−1,51	−1,51	−1,49	0,28	0,36	0,24	0,14	9,81	
CONHMe				−1,27	0,35	0,36	0,34	0,05	14,57	
SH				0,39	0,25	0,15	0,28	−0,11	9,22	0,17
SMe	0,87	0,64	0,87	0,61	0,15	0,00	0,20	−0,18	13,82	0,17
SC≡N				0,41	0,41	0,52	0,36	0,19	13,40	
SO_2Me		−1,25	−1,20	−1,63	0,60	0,72	0,54	0,22	13,49	
SO_2NH_2		−1,86	−1,86	−1,82	0,46	0,57	0,41	0,19	12,28	
$SO_2N(Me)_2$				−0,78					21,57	
NO_2		0,11	0,22	−0,28	0,71	0,78	0,67	0,16	7,36	
NH_2	−1,40	−1,29	−1,30	−1,23	−0,16	−0,66	0,02	−0,68	5,42	0,63
NHMe				−0,47	−0,30	−0,84	−0,11	−0,74	10,33	
$N(Me)_2$	0,16	0,11	−0,08	0,18	−0,15	−0,83	0,10	−0,92	15,55	
$N(Me)_3+$				−5,96	0,88	0,82	0,89	0,00		
NHAc	−0,14	−0,78	−0,56	−0,97	0,21	0,00	0,28	−0,26	14,93	
NHCOPh				0,49	0,02	−0,19	0,09	−0,27	34,64	
$NHCONH_2$				−1,30	−0,03	−0,24	0,04	−0,28	13,72	

EXPRESSÕES MATEMÁTICAS:

EQUAÇÃO DE HANSCH (LIPOFILICIDADE):

$$\text{Log } P_x = \text{Log } P_H + \pi_x$$

Onde:

$\text{Log } P_x$ = logaritmo do coeficiente de partição do derivado substituído;
$\text{Log } P_H$ = logaritmo do coeficiente de partição do derivado não substituído;
π_x = contribuição hidrofóbica do substituinte X.

EQUAÇÃO DE HENDERSON-HASSELBACH (GRAU DE IONIZAÇÃO):

$$\%\text{ ionização (ácidos)} = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog (pH} - \text{pKa)}}$$

$$\%\text{ ionização (bases)} = 100 - \frac{100}{1 + \text{antilog (pH} - \text{pKa)}}$$

Onde:

pKa = − logaritmo da constante de ionização do fármaco;
pH = potencial hidrogeniônico do compartimento biológico.

EQUAÇÃO DE HAMMETT (PROPRIEDADES ELETRÔNICAS):

$$\text{Log } \frac{Ka_x}{Ka_H} = \rho\, \sigma_x$$

ou

$$pKa_H - pKa_x = \rho_x$$

Onde:

Ka_H = constante de ionização do fármaco não substituído;
Ka_X = constante de ionização do fármaco substituído;
σ_x = parâmetro eletrônico do substituinte X;
ρ = constante característica da reação envolvida.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

ÍNDICE

Os números acompanhados de "e" referem-se a nomes de estruturas químicas representadas graficamente no livro; os números acompanhadas de "f" referem-se a figuras.

A

α,α-dicloroacetamida, 223
α-cetoisocianato, 85e, 89f
α-cloridrina, 95e, 97f, 223e, 224f
AA-861, 427f
Abacavir, 68f
Abatacepte, 440
Abordagem fisiológica, 171, 175, 178, 217, 423, 508
Absorção, 21, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 38, 46, 99, 509
  gastrintestinal, 29, 35, 99
  oral, 28, 38
  passiva, 32
ABT-089, 209f
ABT-418, 134e, 136f, 209e, 210f
ABT-594, 209f
ABT-84543, 209f
ABT-85380, 209f
Aceptor de Michael, 223, 336
Acetanilida, 30e, 31f, 82
Acetazolamida, 153f, 219e, 220e, 220f, 421f
Acetil-coenzima A, 77, 81
Acetil-hidrazina, 88e, 90f
Acetilação, 77, 81, 83, 86
Acetilcolina, 7e, 8f, 24e, 25f, 209f, 310, 559
Acetilcolinesterase, 8f, 18f, 72, 112, 246f, 312, 559
Acetiltransferases, 81
Aciclovir, 187, 190f
Acidentes trombóticos, 217
Ácido(s), 12, 13, 15, 68, 71, 81, 84, 85, 86, 88, 89, 90, 92, 94, 128, 129, 135, 145, 146, 164, 173, 196, 201, 202, 213, 218, 221, 244, 267-270, 271, 285, 339, 341, 350, 351, 353, 371, 372, 373, 376, 388, 389, 394, 525, 526, 527, 549, 559
  2,3-di-hidro-2-benzofurano carboxílico, 221e, 221f
  5-hidroxi-indolil acético, 92e, 94f
  abiético, 145e, 146f
  acantoico, 145f
  acetilsalicílico, 12e, 13e, 15f, 164e, 164f, 201, 202, 267-269, 285e, 285f, 373f, 376f
  antranílico, 350f, 351e
  araquidônico, 267e, 268f, 371f, 372f, 559
  barbituríco, 525, 526q
  carbônico, 218
  carboxílico, 173f, 353
  clavulânico, 269-270, 271f
  etacrínico, 81e, 84f, 221e, 221f, 339e, 341f
  glicurônico, 86e, 89f, 196, 549
  hidroxâmico, 164f, 173f
  indolil-acético, 394
  isocromanilacético, 388e, 388f, 389e, 389f
  isocromanil α-metilacético, 388e, 388f
  isolisérgico, 128e, 129f
  lisérgico, 128, 129f
  mevalônico, 213
  nicotínico, 88e, 90f
  para-aminobenzoico, 71e, 71f
  retinoico, 68f
  salicílico, 350f, 351e
  tienílico, 221e, 221f, 244
  γ-aminobutírico (GABA), 135f, 527
  heteroaril-carboxílicos, 388
  mefenâmicos, 351
  sulfênicos, 85e, 89f
Ação dos fármacos *ver* Fármacos, ação dos
Acil-, 79, 80, 270f, 355f
  glicuronato, 79
  guanidina, 355f
  intermediário, 270f
  sintetases, 80
Acridinas, 158
Acrilamida, 273, 275f
Adalimumabe, 440, 515f, 516, 518, 520e
Adamantila, 200e, 200f
Adenina, 350f, 351e
Adenosina, 19, 275f
Adição do tipo Michael, 82
ADME, 99, 347, 480
Adrenalina, 80, 184e, 184f, 292e, 292f, 298f, 352f
Adutos covalentes, 222
Afatinibe, 275f, 499e, 501f

Afinidade, 4, 17, 21, 22, 27
Agente(s), 368, 391-392, 529, 543, 559
  tuberculostático, 368
  anti-hipertensivos, 529
  hipocolesterolêmicos, 543
  nootrópicos, 391-392, 559
Agonista(s), 172, 179, 184, 198, 302, 389, 398, 516, 540, 559
  α-adrenérgico, 302
  β_2 seletivo, 516
  5-HT_{1A}, 389
  natural, 172, 184
  parcial, 184
  seletivo de receptores, 179
  de PPARγ, 398
  de receptores de GLP-1, 198
  de receptores nicotínicos, 540
Agregação plaquetária, 559
Ajuste induzido, 246
Alacepril, 187
Alcaloides, 107, 109-113, 200, 449
  da vinca, 449
Alcano, 173f
Álcool, 45f, 57, 59, 65, 66, 92, 164f, 173f
  -desidrogenases, 45f, 57, 59, 65, 66, 92
ALDH1, 66
ALDH2, 66
Alceno, 164f
Aldeído(s), 45f, 66, 173f
  alifáticos, 66
  desidrogenases, 45f, 66
Aldocetoredutases, 45f, 65, 68
Aldose redutase, 353
Alexander Fleming, 147
Alfred Burger, 349
Algoritmos, 237, 247
  genéticos, 247
Alicina, 258f
Almotriptano, 395e, 396f
Alogliptina, 518e, 519f, 519f
Alopurinol, 449
Alpidem, 92e, 93f
Alprostadil, 65e, 67f
Alquil-ureia, 173
Alvo terapêutico, 171, 560
Amida, 164f, 173f
Amidases, 71, 72, 357
  plasmáticas, 357
Amidina, 164f, 173f
Amina, 164f, 173f
Amino-piperidina, 318f, 319f, 320f
Amino-pirrolidina, 320f
Aminoácidos essenciais, 351
Amiodarona, 205e, 206f
Amitriptilina, 331e, 331f, 332f, 333f
Amlodipina, 154e, 154f, 216e, 216f
AMPA, 350f, 351e
Amperozida, 342e, 343f
Amprenavir, 74e, 76f, 264e, 265f
Analgésicos, 30, 191, 208
  não opioide, 208
Análise, 233-234, 250, 293, 560
  Comparativa dos Campos Moleculares (CoMFA), 250, 560
  Comparativa dos Índices de Similaridade Molecular (CoMSIA), 250
  conformacional, 233-234, 293, 560
  de componentes principais, 560
  populacional, 560
Análogo(s), 135f, 172, 217, 232, 555, 560
  conformacionalmente restrito, 555
  -ativo, 172, 217
  isoxazólico, 135f
  do estado de transição, 232
Ancoramento molecular, 245-249, 484, 560
Anéis aromáticos, bioisosterismo clássico de, 359-366, 367
Anel, 14, 210, 301
  β-lactâmico, 14, 301
  oxetânico, 210
Anelação, 178, 221, 384-396, 410
  isosterismo não clássico, 384-396
Anfetamina, 5, 56f, 65e, 67f, 111f
Angiotensina, 186, 187, 193, 557, 560
Ângulo diedro, 560
Anidrase carbônica, 153, 218, 528, 560
Anileridina, 192f
Ânion-radical para-benzossemiquinona daunorrubicina, 126f
Aniracetam, 74e, 76f
Ansiolíticos, 92, 560
Antagonista(s), 2, 10, 33, 171, 185, 193, 353, 359, 364, 392-393, 396, 490, 508, 547, 560
  β-adrenérgico, 547
  de receptores canabinoides, 359
  de receptores de angiotensina II, 10, 193, 364
  de receptores de adenosina, 2
  de receptores de endotelinas sub-tipo A, 490
  de receptores de leucotrienos, 392-393
  do hormônio gonadotrofínico, 353
  seletivos de receptores β_1, 33
  seletivos de receptores β-adrenérgicos, 185
  seletivos de receptores histaminérgicos, 171, 396, 508
Anthrax, 368
Anti-, 10, 33, 92, 184,185-186, 193-197, 263, 302, 318f, 319f, 326, 342, 364, 369-376, 508, 545, 560
  helmínticos, 342, 560
  hipertensivos, 10, 33, 184-185, 193-197, 302, 364, 508, 560
  β-bloqueadores, 185-186
  losartana e análogos, 193-197
  HIV, 263
  inflamatórios, 33, 92, 326, 369-376, 545, 560
  não esteroides (AINEs), 326, 369-376
  rotâmeros, 318f, 319f
Antialérgicos, 343
Antiarrítimico, 561
Antiasmáticos, 561
Antibacterianos, 14
Antibióticos, 14, 147-149, 150, 223, 255-258, 300, 485, 561
  β-lactâmicos, 14, 147-149, 150
  enodiinos, 255-258
Anticâncer, 113-120, 203
Anticlinal, 294f
Anticonvulsivantes, 93, 526q, 533
Antidepressivos, 386, 561
Antidiabéticos, 197-200, 398-399
  saxagliptina, 197-200
Antieméticos, 561
Antifúngicos, 14
Antilipêmicos, 211, 401-402, 561
Antimaláricos, 35, 201, 205, 549, 561
Antineoplásicos, 544, 561
Antioxidantes, 124-125
Antiparasitários, 223
Antiperiplanar, 24, 25f, 236, 293, 294f
Antípodas, 338, 561
Antiprotozoários, 14
Antipsicóticos, 456
Antitrombóticos, 330, 337, 561
Antitumorais, 14, 222, 561
Antiúlceras, 179-183
  cimetidina e misoprostol, 179-184
Antivirais, 187, 190-191, 541, 561
  aciclovir, 187
  fanciclovir, 187, 191
  indinavir, 191
Antoptilido, 138e, 139f
  C, 138e, 139f
Apixabano, 164e, 164f, 519e, 519f
Apomorfina, 457e, 457f
Apremilaste, 519e, 520f
Ara-C, 136f
Área de superfície polar, 38
Areno-tóxico, 20
Arg-Gly-Asp, 334
Arieh Warshel, 506
Arinacetam, 74e, 76f
Aripiprazola, 467e, 470f
Armadilhadores de radicais livres, 545
Aromático, 164f
Arranjos moleculares, 508
Arritmias cardíacas, 205
Arte-éter, 206e, 207f
Artemisia annua, 205
Artemisinina, 35e, 36, 37f, 205-208, 258-260, 259f
  ação antimalárica da, 258-260
Artesunato de sódio, 36e, 37f

Artrite reumatoide, 374, 440, 518, 520
Ascaridol, 122e, 122f
Asma, 205, 516, 561
  alérgica, 205
  brônquica, 516
Asp-PR, 263
Aspartato-protease(s), 191, 262-264
  viral, 262-264
Aspergillus terreus, 213
Asperlicina, 492f
Atenolol, 33e, 34e, 35f, 184f, 185e, 479q
Ateroesclerose, 216
Ativação alílica, 258
Atividade, 4, 20, 22, 44, 222, 367, 543q, 544q, 561
  analgésica, 367
  antineoplásica, 544q
  antitumoral, 222
  inotrópica, 543q, 561
  intrínseca, 4, 20, 22, 44, 561
  salurética, 561
Atorvastatina, 15e, 17f, 131f, 161e, 163f, 215e, 216f, 217e, 217f, 401e, 401f, 513e, 514f, 515f, 517e
ATP, 489, 494
Atracamento molecular, 561
Atropina, 107e, 108f
Atropoisomerismo, 24, 313, 561
Autacoides, 179, 187, 561
Autoindutor enzimático, 93
Avermectina B_1, 125e, 125f
Axitinibe, 499e, 500f
Aza-cetal, 270f
Aza-piroxicam, 362f
Azabiciclo[3.1.0]hexano, 200
Aziridina, 257f
Aziridinilciclopentil[*b*]indoloquinona, 258f
Azorredutases, 45f, 71
AZT, 136f, 264e, 266f
Aztreonam, 149e, 149f

B

β-bloqueadores, 21, 161, 561
β-CCM, 4f
β-lactamase, 149, 271f, 301
β-oxidação, 357
β-oxidase, 65, 562
β-secretase 1 (BACE-1), 487
Bactericidas, 86, 562
Barbituratos, 526, 553
Barbitúricos, 548
Barreira hematencefálica, 2, 34, 191, 553
Bases pirimidínicas, 351
BCR-ABL-tirosina quinase, 495
Benzamidas anestésicas, 385
Benzapril, 187
Benzarona, 206f
Benzeno, 30e, 31f
Benzenoides, 255
Benzilpenicilina, 12e, 14e, 16f
Benzimidazol, 348q
Benziodarona, 205e, 206f
Benzodiazepina, 492f
Benzodiazepinodiona, 334f
Benzodioxola, 398, 461
Benzonidazol, 68e, 69f, 223e, 224f
Benzodiazepínicos, 59, 92, 149-152, 562
Benzodioxola, 384
Benzoilecgonina, 72e, 73f
Benzossulfatos, 337
Benzotiadiazínicos, 220
Benzotiazola, 482f
Betaxolol, 90, 91e, 91f
BF-389, 428f
Bicamada lipídica, 27
Bicuculina, 112e, 113f
Bifenila, 123-124
Biguanida, 197
Bioativação, 46, 81, 225, 562
  metabólica, 562
Biodisponibilidade, 27, 28, 29, 35, 36, 39, 43, 44, 46, 78, 91, 172, 193, 348, 355, 362, 480, 509, 529, 533, 538, 544, 546, 562
  oral, 35, 39, 44, 78, 91, 362, 509, 533
Biofármacos, 516, 518
Biofase, 562
Biofóro, 258, 354, 355, 459
Bioinativação, 46, 77, 80
Bioisosterismo, 92, 172, 347-402, 421, 451, 490, 512, 540, 556, 558
  anelação: isosterismo não clássico, 384-396
  derivados N-acilidrazônicos, 366-376
  fármacos "*me-too*", 396-402
  funcional, 351-366
  inibidores seletivos de COX-2, 376-378
  LASSBio-349 e LASSBio-345, 378-384, 385, 386
  na natureza, 349-351
Bioisóstero, 364e, 365f, 562
Bioligante, 172, 463, 562
Biomacromolécula, 171, 562
Bionucleófilos, 225, 562
Biorreceptor, 172, 220, 447, 562
Biotecnologia, 516
Biotransformação, 47-75, 82, 562
  não microssomal, 65-66, 67-68
BIRB-796, 358e, 359f, 369e, 369f
Bleomicina A_2, 125e, 126f
Blockbusters, 510
Bloqueadores adrenérgicos, 508
BMY-42393, 355e, 356f
BMY-45778, 355e, 356f
Boehm, 485
Bosutinibe, 499e, 501f
Bothrops jararaca, 185
Bradicinina, 185, 187, 193
Bredinina, 300e, 301f
Briostatina 1, 140e, 141f
BRL-34849, 386e, 387f
BRL-56905, 389e, 389f, 390e, 391e
Buspirona, 53e, 56f, 455f, 456e, 479q
Butirilcolinesterase, 71
Butirofenonas, 191, 192
  neurolépticas, 192

C

5-carboxamidotriptamina, 389e, 389f
5-hidroximetilglutaril-Coa redutase, 543
5-lipoxigenase, 267, 559
CA-4, 453e
Cabazitaxel, 114e, 115f, 211e, 213f
Cabozantinibe, 499e, 501f
CACO-2, 39
Cadeia de inovação, 88, 507-513
Cafeína, 51f, 350f, 351e
Cálculos de orbital molecular, 562
Camille George Wermuth, 363
Campo de força, 235, 562
Camptotecina, 114e, 114f, 116f, 466e, 467f
Canagliflozina, 511e, 511f, 512e
Candesartana, 195f
Captopril, 172e, 173, 174f, 185-187, 188-189, 343e, 343f
Carbaclonidina, 306f
Carbamato (amprenavir), 74e, 76f, 164f, 173f
Carbamazepina, 59e, 62f, 81e, 86f, 95f
Carbapenenos, 148
Carbonato, 164f
Carboxamida, 482f
Carboxiesterases, 71, 72
Carboxipeptidase, 16f, 148, 186
Carcinoma, 562
Carcinostático, 562
Cardenolido, 542
Cardiopatias, 562
Cardiotônicos, 2, 3f, 29, 542
Carfilzomibe, 278e, 278f, 336e, 337f
Cascata do ácido araquidônico, 360, 369
Catecol, 80, 348q
  -*o*-metiltransferase, 80
Catepsina L, 9
Cátion-π, interação, 7, 8f
Cefalexina, 147e, 147f
Ceftriaxona, 79e, 80f
Celecoxibe, 46e, 46f, 57e, 58f, 174f, 175, 314e, 315f, 362e, 363f, 373f, 374e, 376e, 377f, 378e, 378f, 399e, 400f, 401e, 423f, 429f, 431f, 514e, 514f
Centro estereogênico, 338
Cerivastatina, 215e, 215f
Cetirizina, 479q

Cetoconazol, 51f
Cetona, 164f
CGS-9896, 307e, 309f
Cianoguanidina, 179, 355f
Cianosafracina-B, 141f, 142e
Cicaprost, 356f, 357e
Ciclopentanoperidrofenantreno, 225
Cicloxigenase, 5, 287, 360
Cilansetrona, 410f
Cilazapril, 187, 189f
Cimetidina, 94e, 96f, 171e, 171f, 174f, 179, 180f, 187e, 396e, 397e, 397f, 479q, 507f, 508e
Cimicoxibe, 440f
Ciproeptadina, 59e, 62f, 332e, 333f
Ciprofloxacina, 79e, 80f
Cisaprida, 479q
Cisplatina, 172e, 172f
Cisteína, 350f, 351e
Citocinas, 432
Citocromo P450, 45f, 47-52, 53, 54, 215, 244, 562
Citoproteção gástrica, 181
Citosina, 350f, 351e
Classificação biofarmacêutica, 36
Clearance, 43, 46, 90
Clonidina, 302-305
Clopidogrel, 161e, 163f, 267f, 272-273, 274f, 513e, 514f, 515f, 517e
Cloranfenicol, 82e, 87f, 95e, 97f, 223e, 223f, 340e, 342f
Clorazepato de potássio, 152f
Clordiazepóxido, 149e, 149f, 151f
Cloreto de ácido, 224f
Cloroquina, 109f, 202f, 207e
Clorotiazida, 220e, 220f
Clorpromazina, 153e, 153f, 300e, 300f
Clorpropamida, 90e, 91f
Clorprotixeno, 300e, 300f, 325
Clozapina, 455f, 456e
ClustalW, 245
Cocaína, 72e, 73f, 134e, 135f, 309e, 310f, 385e, 386f, 408f
Coeficiente, 1, 2, 3f, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 75, 172, 176, 194, 528, 530q, 548, 552, 553, 562
  de distribuição, 34
  de ionização, 27
  de partição (P), 1, 2, 3f, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 75, 172, 176, 194, 528, 530q, 548, 552, 553, 562
Cognição, 391
Colchicina, 116e, 117f, 449e, 449f, 452f
Colesterol, 211, 213
  biossíntese de, inibidores, 211
Colinesterases, 71, 72
Combinação linear de orbitais atômicos, 563
Combretastatina-A4, 118e, 118f, 449
Compactina, 130e, 131f, 146f, 212, 213e, 214f, 215
Complementaridade molecular, 3, 172, 175, 289, 563
Composto, 47, 171-176, 201, 217, 285, 347, 348, 363, 395, 407, 448, 479, 508, 549
  híbrido, 407
  -hit, 347, 479
  -protótipo, 47, 171-176, 201, 217, 285, 347, 348, 363, 395, 448, 508, 549
  desenho molecular do, 175-176
Configuração absoluta, 20-22, 338, 529, 563
Configuração relativa, 23, 563
Conformação(ões), 18f, 24, 25, 175, 178, 296-300, 306, 555, 563
  anti, 306
  bioativa, 18f, 175, 178, 296-299, 555, 563
  em sistemas tricíclicos, 299-300
  farmacofórica, 175, 178, 296-299
  sin, 306
Confôrmeros, 301, 318, 563
  amídicos, 318
Congênere, 563
Conjugação, 75-82, 83-85, 86, 87, 100
  acetilação, 81, 83
  com glicina, 80, 81
  glicuronidação, 78-79
  glutationa, 81-82, 84-85
  metilação, 80-81, 82
  sulfatação, 79, 80
Conjunto de bases, 563
Constante(s), 29, 30, 32, 551, 563, 573-574t
  de afinidade (ki), 563
  de hidrofobicidade, 551, 573-574t
  de ionização, 32
  fragmentais, 30
  hidrofóbica, 29, 30
Contignasterol, 138e, 139f
Contraceptivos orais, 95
Contribuições farmacofóricas, 172, 385
Cópia terapêutica, 396
Coplanaridade, 178
Corticoide, 161
Corticosteroides, 533
Cortisona, 114, 449
COX, 269
COX-2, 378, 400
Cristalografia de raios X, 382
Crizotinibe, 499e, 500f
Cromoglicato de sódio, 204-205, 206
Cromonas, 200
Cumarinas, 200
CYP2C19, 95
CYP2D6, 91, 94
CYP2E1, 82, 86
CYP450, 57, 59, 93, 94, 480, 548
CYP2B6, 95
CYP3A4, 52, 55, 85, 92, 95
CYP2C9, 55, 90, 95

D

7-azabiciclo[3.3.0]octano, 391e, 391f
2-aminopiridina, 487
2-hidroxi-amitriptilina, 331f
2-oxoclopidogrel, 274f
10-desacetil-bacatina III, 210
D-Ala-*D*-Ala, 14, 148
D,D-carboxipeptidase, 14
Dabrafenibe, 520e, 521f
Dabratinibe, 499e, 501f
Dactilino, 138e, 139f
Daltrobano, 425f
Dantroleno, 460e, 460f
Dapagliflozina, 511e, 511f, 512e
Dapsona, 86e, 89f
Dasatinibe, 500f, 506f
Daunorrubicina, 125e, 126f
  hidroquinona, 126f
Deaminação α-oxidativa, 394
Delapril, 187
Delavirdina, 264e, 266f
Demetil-captopril, 343f
Demetilminaprina, 311f, 313f
Densidade eletrônica, 242
Depsipeptídeo, 563
Depuração, 43
Derivado(s), 207, 251q, 260f, 366-376, 398, 417
  tiometilfenil éter, 260f
  ftalimídicos, 251q
  híbridos, 417
  N-acilidrazônicos, 207e, 207f, 366-376
  tiazolidinedionas, 398
Desagregação, 27
Desalquilações, 47, 52
Desaminação oxidativa, 65
Desatinibe, 83f, 117f, 499e, 500f
Descoberta de fármacos, 506
Descoplanaridade, 178
Descritores topológicos, 250
Desenho de fármacos, 88, 89-93, 94
Desintegração, 27
Desmetilprodina, 386f
Detoxificação, 43, 78, 81
Devazepido, 492f
Dexclorfeniramina, 343e, 344f
DHBNH, 368e, 368f
Di-hidroderivado, 119f
Di-hidroisoquinolinona, 482f
Di-hidro-helenalina, 222f
Diabetes, 90, 353, 494, 510, 512, 518
Diacilglicerol, 448
Diagrama de Craig, 30, 31f
Diarilaminas, 494
Diastereoisômeros, 324

Diazepam, 4e, 4f, 51f, 59e, 61f, 152e, 152f
Dibenzoxepina, 433f
Diclofenaco, 55e, 57f, 281f, 373f, 376e
Didanosina, 264e, 266f
Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), 128e, 129f
Dietilestilbestrol, 324e, 324f
Difenidramina, 344f
Diflomotecan, 467e, 469f
Difração de raios X, 24
Difusão passiva, 35
Digitálicos, 107
Digitoxina, 29e, 29f
Digoxina, 29e, 29f
Diltiazem, 51f, 94e, 96f
Dinâmica molecular, 234, 236-237, 382, 383, 451, 563
Dinemicina A, 255e, 256f
Dipeptidil-peptidase-4, 198, 485
Dipirona, 269e, 269f
Dipolo-dipolo, interações, 5, 6f, 7, 8, 235
Disfunção erétil, 401, 457, 514
Dislipidemias, 216
Dispersão de London, 10
Dissecação molecular, 286, 397, 480, 481
Dissolução, 27, 29, 32
Dissulfiram, 51f, 70f, 71e
Distômero, 21, 339, 563
Distribuição, 21, 27, 33
Diuréticos, 220, 221, 339
Docetaxel, 114e, 115f, 210e, 210f
Docking, 245, 563
Doença(s), 17, 366, 374, 391, 440, 487, 518, 519, 520, 539, 540
  de Alzheimer, 17, 366, 391, 487, 518, 539, 540
  de Crohn, 374, 440
  pulmonar obstrutiva crônica, 518
  inflamatórias crônicas, 519, 520
  multifatoriais, 518
Domperidona, 60e, 63f
Donepezila, 417f
Donitriptano, 83f
Dopamina, 80, 292e, 292f, 414-415, 526, 563
Doramapimode, 358e, 359f
Doxazosina, 154e, 154f, 479q
Doxepina, 332e, 332f, 333f
Doxorrubicina, 125e, 126f
DS-998, 368e, 368f
DuP-697, 400f, 401e
Duloxetina, 79e, 79f

E

E-2020, 417f
E-3040, 427f
E-3174, 58f
E-6700, 427f
E-dietilestilbestrol, 22e, 23f
Ecteinascidina, 140
Ecstasy, 111f
ED_{50}, 563
Edema de pata de rato induzido por carragenina, 383
Edmondson, 485
Efavirenz, 95e, 98f, 264e, 266f
Efedrina, 111e, 112f
Efeito(s), 24, 26, 33, 196, 216, 305, 386, 392, 564
  de primeira passagem, 33, 196, 564
  hipotensor, 564
  -orto, 24, 26, 305, 386, 392
  adversos, 564
  colaterais, 564
  pleiotrópicos, 216
Eficácia, 564
EGFR, 274
Eletriptano, 395e, 396f
Eliminação, 21, 27
Elipticina, 116e, 117f
Emanolidos, 221
Emetina, 109e, 110f
Empagliflozina, 511e, 511f, 512e
Empilhamento-π, 7, 8f
Empilhamento-T, 7, 8f
Enalapril, 79e, 79f, 187, 189f, 193
Enantiômeros, 313, 341
Encaixe induzido *ver* Teoria do encaixe induzido
Endopeptidase neutra, 357, 358f
Energia conformacional, 233
Enoprostil, 183e, 183f
Ensaios de *screening* robotizados de alto débito, 478
Entropia-adversa, 463
Enxaqueca, 390, 394, 564
Enzalutamida, 519e, 519f
Enzima conversora de angiotensina, 185-187, 188-189, 343, 357, 358f, 564
  captopril, 185-187, 188-189
Enzima fosfodiesterase 4, 371
Eosinófilos, 564
Epi-captopril, 343f
Epibatidina, 208-210
Epipedobates tricolor, 208
Epotilonas, 132e, 133f, 134f
Epoxidações, 52, 59, 61-62
Epóxido hidrolase, 45f
Epoxomicina, 278f, 336e, 337f
Eprosartana, 195f
Eptifibatide, 435e, 437f
Equação, 32, 33, 239, 543, 551, 557, 564, 575
  de Hammett, 575
  de Hansch, 551, 575
  de Henderson-Hasselbach, 32, 33, 543, 557, 575
  de Schrödinger, 239, 564
Ergotamina, 128e, 129f
Erlenmeyer, 349
Erlotinibe, 335e, 335f, 336f, 496e, 496f, 515e, 518f
Esclerose múltipla, 440, 460, 564
Esomeprazol, 267f, 273f, 514f, 515e, 515f, 518e
Esomeprazola, 161e, 163f
Espécies biorreativas, 564
Espectalina, 112f
Espirapril, 187
Espongidina D, 138e, 138f
Esquema posológico, 46
Esquistossomicidas, 299, 564
Esquizofrenia, 191, 391, 467
Estabilidade, 43, 88, 90, 92, 175, 198
  metabólica, 43, 88, 90, 92, 175
  química, 175, 198
Estatinas, 130-132, 211-218, 401, 517
Éster, 164f, 173f
  etílico, 357f
Esterases, 71, 182, 357, 564
  plasmáticas, 182, 357
Estereoisomeria, 24, 341
Ésteres do forbol, 447e, 447f
Estilbeno, 118
Estradiol, 22e, 23f, 324e, 324f
Estratégias, 191, 347, 477-501
  de modificação molecular, 191, 347
  modernas, 477-501
    descoberta do imatinibe, 493-497
    estruturas privilegiadas, 489-493
    fator de transcrição STAT3, 488
    inibidor de TK, 498-501
    MAPK-P38, 488-489
    planejamento de fármacos baseado em fragmentos moleculares, 481, 483-488
    técnicas hifenadas, 480-481, 482, 483
Estreptozotocina, 225e, 227e, 227f
Estrogênio, 535
Estrutura-atividade, 17
Estrutura privilegiada, 368, 489, 490, 564
ET-743, 140e, 141e, 141f
Etanercepte, 440, 515f, 520f
Etanol, 85e, 88f
Etanolamina, 292, 297f
Etarnecept, 518
Éter, 164f, 173f
Etilenodiamina, 176e, 177f, 318f, 320f
Etinilestradiol, 95e, 98f, 98f, 226f
Etionamida, 64e, 65f
Etodolaco, 388e, 388f, 389e
Etoposido, 117f, 118f, 203, 204
Etoricoxibe, 373f, 377e, 377f, 378e, 378f, 399e
Eucaína, 309e, 310f
Eutômero, 21, 339, 529, 564
Everolimus, 127e, 127f

Exatecan, 467e, 469f
Excreção, 27, 33, 34
Exometileno-δ-lactona, 222
Exometileno-γ-lactona, 221, 222
Ezetimiba, 216e, 216f

F
Famotidina, 179e, 181f, 396, 479q
Fanciclovir, 187, 190f, 191e
Farmacóforo, 453, 564
Farmacopeia, 565
Fármacos, 1-39, 565
  ação dos, 1-39, 179-223, 378, 396-402, 423, 506, 512, 565
    configuração absoluta, 20-22
    configuração relativa, 23
    conformação, 24, 25
    fármacos estruturalmente específicos, 2-4
    fase farmacodinâmica, 1-2
    forças de dispersão, 10, 11
    forças eletrostáticas, 5-9
    interações hidrofóbicas, 10-11
    ligação covalente, 12-14, 16
    ligação de hidrogênio, 12, 13, 14
    lipofilicidade, 28-31
    pKa, 32-39
    propriedades físico-químicas, 27-28
    quiralidade axial, 24, 26-27
    reconhecimento molecular ligante-sítio receptor, 4-5
    reconhecimento molecular, 15, 17
    simbióticos, 565
    teoria do encaixe induzido, 17-20
  antitumorais, 506
  duais, 423
  estruturalmente específicos, 2-4
  estruturalmente inespecíficos, 1
  homoquirais, 20
  inteligentes, 179-223
    antidiabéticos, 197-200
    anti-hipertensivos, 184-185, 193-197
    antiúlceras, 179-183
    antivirais, 187, 190-191
    enzima conversora de angiotensina, 185-187, 188-189
    neurolépticos, 191-192
  me-too, 378, 396-402, 512
  quirais, 20
simbióticos, 423
Fase, 1-2, 21, 27, 32, 33, 565
  farmacêutica, 27
  farmacocinética, 21, 27, 32, 33, 565
  farmacodinâmica, 1-2, 21, 27, 32, 565
Fasinopril, 187
Fator(es), 10, 234, 251q, 285-344, 337, 350, 371, 488, 530, 565
  1 de liberação de corticotrofina, 337
  de ativação plaquetária, 10, 530
  de Boltzmann, 234, 565
  de necrose tumoral-α, 251q, 371
  de transcrição STAT3, 488
  conformacionais, 350
  de transcrição, 371
  estruturais, 285-344
    configuração absoluta, 338-344
    conformação e complementaridade molecular, 285-292
    conformação em sistemas tricíclicos, 299-300
    conformação farmacofórica e conformação bioativa, 296-299
    efeito de N-metilação em derivados N-acilidrazônicos, 322-324
    efeito do substituinte orto, 301-322
    efeitos conformacionais, 292-296, 300-301, 302
    isômeros, 324-336, 337, 338
Fe-heme, 94, 97f
Fe(III)-, 52
  hidroperóxido, 52
  peróxido, 52
Febrifugina, 109e, 109f
FEC-24265, 436f
Fedratinibe, 520e, 520f
Felbamato, 82e, 86f
Fenilbutazona, 377f
Fenílogo, 194f
Fenitoína, 53e, 56f
Fenobarbital, 59e, 61f, 85e, 88f, 93e, 95f
Fenofibrato, 216e, 218f
Fenol, 30e, 31f
Ferrocenil-penicilina, 393f
Ferrocenila, 393e
Fibrose cística, 519
Filantosido, 449e, 450f
Fitofármacos, 565
Flavonoides, 200
Flavoproteína, 47, 49
Flavina, 45f, 66
  adenina dinucleotídeo, 66
  mononucleotídio, 66
  monoxigenase, 45f
Flexibilidade, 38, 296
  conformacional, 296
  torsional, 38
Flosulido, 379e, 379f, 381e
Fluanisona, 455f, 456e
Fluconazol, 94e, 96f
Flumazenil, 4f
Flunitrazepam, 68e, 69f
Fluoxetina, 51f, 64e, 64f, 397e, 398e, 398f
Flurbiprofeno, 5e, 6f
Flutamida, 68e, 69f, 82e, 87f
Fluticasona, 163f, 515f, 516
Fluvastatina, 146f, 215e, 215f
Forbol, 448
Forças, 5-9, 10, 11
  de dispersão, 10, 11
  eletrostáticas, 5-9
Formas prototrópicas, 307
Forscolina, 122e, 122f
Fosfatases, 71
Fosfodiesterases, 565
Fosfolipase A_2, 565
Fostamatinibe, 520e
Fragmento indazolíco, 485
Fragmentos moleculares, 224, 354, 481, 483, 488, 565
Frovatriptano, 389f, 391e
Ftalazinonas, 482f
Função(ões), 223, 247, 565
  toxicofórica, 223
  de pontuação, 247, 565
Furanolignanas, 531
Furosemida, 82e, 87f, 221e, 221f
Furoxana, 443f
Fusarisetina A, 131f

G
GABA, 350f, 351e, 565
Galantamina, 112e, 112f
Gefitinibe, 335e, 336f, 495e, 496f, 515e, 518f
Gemeprost, 140e, 140f
Gimatecan, 467e, 469f
Ginkgolidos, 122e, 122f
Glicina, conjugação com, 80, 81
Glicocorticoide, 516
Glicoproteína-P, 43
Glicosídeos, 106e, 108f, 200, 201, 542, 565
  cardíacos, 542, 565
  de *Digitalis*, 106e, 108f
Glicuronidação, 77, 78-79, 82e, 88f
Glicuroniltransferase, 85
Gliflozinas, 510, 512
Gliotoxina, 127e, 128f
Glipizida, 59e, 60f
Glucagon 1, 485
Glutamato, 341, 350f, 351e
Glutationa, 77, 78, 80, 81-82, 84-85, 92, 369, 544, 565
  -*S*-transferase, 369
GMPc, 155f
Goserelina, 479q
Gossipo-lactol, 123f
Gossipol, 123e, 123f
Gota, 565
GPIIb/IIIa, 334
GR-65630, 409f, 411f
GR-85548, 394e, 394f
Granisetrona, 409f
GRB12909, 415f
Grimm, 348
Grupamentos farmacofóricos, 15, 22, 24, 27, 46, 149, 172, 175, 176-178, 218-223, 227, 382, 389, 467, 543, 565

Grupos, 46, 86, 130, 163, 164, 172, 175, 176-178, 223-227, 286, 478, 490, 565
auxofóricos, 46, 172, 175, 176-178, 490
funcionais, 163, 164, 286, 478
toxicofóricos, 86, 130, 223-227, 565
GSK4716, 368e, 368f
Guanidina, 164f, 173f, 355
Guanina, 350f, 351e

H
Haleto, 164f
Halocetonas, 274
Haloenol-lactonas, 260e, 261f
Haloperidol, 68e, 70f, 191-192
Halotano, 1e, 2f, 51f
Hamiltoniano, 565
Hammett, 29
Hansch, 29
Hanseníase, 86
Harmina, 110e, 111f
Hartree-Fock, modelos de, 238-240
Helenalina, 222e, 222f
Helmintosporal, 122e, 122f
Hemissíntese, 210, 565
Hemitioacetal, 120f
Hepatotoxicidade, 85, 92
Herpes, 566
Herpesvírus, 187
Hexametônio, 120e, 121f
Hibridação, 172, 407-443, 566
molecular, 407-443, 566
Hicantona, 158e, 159f, 299e, 299f
Hidralazina, 83f
Hidrazina, 173f
Hidrogênios enantiotópicos, 313
Hidrolases, 45f, 47
Hidrólise, 47, 71-75, 76
Hidroquinona, 257e, 257f
Hidrossolubilidade, 29, 35, 36, 38
Hidroxiácido, 215f
Hidroxilações, 52, 52-58
alifática, 57, 59-60
alílica, 57, 59
aromática, 52-53, 55-57
benzílica, 57, 58
Hidroxidação α-heteroátomo, 59, 61
Hidroxifenilbutazona, 377f
Hidroxilação aromática, 55
Hidroxilamina, 60
Hidroximetil-piperidina, 364
Hidroximetilglutaril coenzima-A redutase, 517
High throughput screening, 193, 484
Hinsberg, 349
Hipercolesterolemia, 216
Hipericina, 124e, 124f
Hiperfofina, 124e, 124f
Hipertensão, 185, 193, 534, 566
Hipertermia maligna, 460, 566
Hipoglicemiante oral, 90
Hipótese colinérgica, 366
Histamina, 19, 179e, 180f, 205, 397f, 566
Histidina, 7e, 8f, 350f, 351e
HIV, 566
HMG-CoA redutase, 15, 17f, 131, 131f, 211, 213
HMR-4011A, 138e, 139f
Holograma-QSAR, 250
HOMO, 243, 244q, 566
Homologação, 92, 192, 357, 382, 383, 566
Homologia benzênica, 384
Homólogo, 194, 389, 402
inferior, 389
superior, 402
Homoharringtonina, 115
Homoquiral, 566
HR-780, 214f
HTS, 480
Humber, 388
Huperzina-A, 111e, 112f

I
I-694,247, 395f
Ibogaína, 110e, 111f
Ibrutinibe, 276f
Ibuprofeno, 59e, 60f, 340e, 341f, 449
IC_{50}, 566
Icosanoide, 355, 566
Ifosfamida, 59e, 61f
Iloprost, 355e, 356f, 357
Imatinibe, 117f, 172e, 173, 174f, 494f, 495e, 495f, 507f, 515e, 516
Imazodan, 458f
Imidazolopiridinas, 92
Iminoquinona, 82e, 87f, 95e, 98f, 280e, 280f
Imipramina, 51f, 300f
Impedimento estérico, 225, 392
Incretina, 197, 485
Indacaterol, 57e, 58f
Indacrinona, 221e, 221f, 339e, 341f
Índice terapêutico, 566
Indinavir, 36e, 37f, 172e, 173, 174f, 191e, 191f, 264e, 265f, 420f, 507f
Indometacina, 92e, 94f, 327f, 381, 382
Indução enzimática, 93
Indutor enzimático, 566
Indutores, 90
Infliximabe, 440, 515f, 518, 520e
Inibição, 12, 13, 93, 260-262, 263, 267-273, 274, 557, 566, 567
bimolecular, 566
da anidrase carbônica, 557
da H^+-K^+ - ATPase gástrica pelo omeprazol, 270-272
enzimática, 12, 13, 93, 567
irreversível por meio de ligação dissulfeto, 272-273, 274
pseudorreversível da PGHS-1/COX-1 pelo AAS, 267-269
suicida de protease serínica, 260-262, 263
suicida de β-lactamase pelo ácido clavulânico, 269-270, 271
Inibidor(es), 17, 36, 90, 198, 212, 215, 248f, 262-267, 273-277, 278, 279, 355, 358, 363, 366, 369, 374, 376-378, 379, 381, 382, 400, 401, 485, 486, 487, 490, 491f, 510, 514, 516, 518, 519, 520, 521, 556, 567
análogos do estado de transição, 277
competitivo, 363
da AChE, 366
da anidrase carbônica, 556
da BACE-1, 487
da DNA girase, 485
da enzima acetilcolinesterase, 17
da Janus quinase, 520
da metaloprotease de matriz tipo 3 (MMP-3), 490
da PDE-4, 519
da proteína quinase ativada por mitogénio p38, 358
da proteína quinase C (PKC), 490e, 491f
da quinase B-Raf, 520
da tirosina fosfatase proteica 1B (PTP-1B), 490e, 491f
de aspartato-protease viral, 262-264
de COX-2, 374, 376-378, 400
de DPP-4, 198, 486
de fosfodiesterase 5, 401, 514
de fosfoquinase mitógeno ativada, 521
de HIV protease, 36
de HMG-CoA redutase, 212, 215
de MAPK p38, 369, 374
de PGHS-1, 248f, 376, 381
de PGHS-2, 379, 382
de protease dipetidil peptidase 4, 518
de tirosina quinases, 273-277, 278, 279, 490, 516
anticâncer, 273-277, 278, 279
de trombina, 355
do fator Xa, 519
do SGLT2, 510
enzimáticos, 90
irreversível, 264-267, 567
reversível, 567
seletivo de cicloxigenase, 514
suicidas, 262
Inovação, 179, 185, 193, 505-521
cadeia da inovação, 507-513
e ciência dos fármacos, 506-507
inovações recentes, 518-521
mercado farmacêutico, 513-518
Insônia, 92
Insuficiência cardíaca, 457
Insulina, 485

Interação(ões), 1, 5, 7, 8, 9f, 10-11, 14, 17, 19, 21, 47, 95, 293, 380, 382, 556, 567
1,5-diaxiais, 556
de empilhamento, 7
do tipo π-*stacking*, 382
eletrostáticas, 7
estéricas, 382
intramoleculare,s 293
medicamentosas, 47, 95, 567
por ligações de hidrogênio, 380
hidrofóbica, 5, 10-11, 21, 380
de hidrogênio, 8, 14f, 19
fármaco-receptor, 14, 17, 21
de halogênio, 8, 9f
de van der Waals, 1, 10
Interleucinas, 371
Ioimbina, 110e, 110f
Íon-dipolo, interações, 5, 6f, 21, 32
Íon nitrênio, 89f
IPL-576092, 138e, 138f
Ipragliflozina, 511f, 512e
Ipratropium, 479q
Irbesartana, 195f
Ircinamina, 139e, 140f
Iridoides, 466
Irinotecan, 115e, 116f, 468f
Isbogrel, 329f
Isocromonas, 200
Isoenzimas CYP, indução e inibição das, 93-98
Isofebrifugina, 109e, 109f
Isoflavonoides, 200
Isoflurano, 1e, 2f
Isoindolinona, 387f
Isomeria, 316
Isômeros, 177, 324-336, 337, 338, 567
de posição, 336
geométricos, 324-336, 337, 338, 567
fármacos com insaturações, 332, 334-336
no desenho de fármacos neuroativos, 330-332, 333
rotacionais, 177
Isoniazida, 85e, 88f, 90f
Isoprenoide, 131
Isoproterenol, 184e, 184f
Isosterismo, 348, 349, 358, 384-396
não clássico, 384-396
Isóstero(s), 194, 357, 357f, 378, 393, 460, 512
clássicos, 378
funcional, 357
não clássico, 393
oxazólico, 357f
Isoxicam, 361e, 362f
Ivacaftor, 519e, 519f
Ixabepilona, 133f

J

James W. Black, 508
JTT-501, 399f

K

Kahalalido-F, 142e, 143f
Karenitecina, 467e, 469f

L

L-685,434, 36e, 37f
L-687,908, 418f
L-689,502, 418f, 420f
L-704,406, 420f
L-Dopa, 80
Labilidade metabólica, 57
Lactamase, 269-270, 271
Lactona, 107, 213
-hidroxilada, 213
Langmuir, 348
Lansoprazola, 64e, 65f, 271e, 273f
Lapachol, 118e, 118f
Lapatinibe, 39f, 117f, 495e, 496f, 506f
LASSBio-123, 307f
LASSBio-125, 442e, 443f
LASSBio-294, 99e, 100e, 101, 323f, 368, 460e, 460f, 462f, 471f
LASSBio-349, 421f
LASSBio-456, 314-316
LASSBio-468, 442e, 443f
LASSBio-579, 456e, 456f, 470f
LASSBio-581, 456e, 456f
LASSBio-596, 443f
LASSBio-599, 209e, 209f
LASSBio-693, 340f, 437e, 439f
LASSBio-743, 340f, 437e, 439f
LASSBio-752, 340f, 437e, 439f
LASSBio-785, 323f, 471f
LASSBio-786, 471f
LASSBio-787, 471f
LASSBio-788, 471f
LASSBio-791, 471f
LASSBio-897, 323f
LASSBio-1029, 323f, 471f
LASSBio-1083, 307f
LASSBio-1135, 431f
LASSBio-1141, 431f
LASSBio-1289, 323f
LASSBio-1504, 369e, 369f
LASSBio-1524, 249e, 249f
LASSBio-1526, 468e
LASSBio-1527, 468e
LASSBio-1528, 468e
LASSBio-1635, 468e
LASSBio-1641, 433e, 434f
LassBio-1642, 433e, 434f
LASSBio-1762, 468e
LASSBio-1765, 433e, 434f
LASSBio-1952, 118f
Lenalidomida, 251q, 339e, 341f, 441f
Lenvatinibe, 499e, 501f
Leucemia mieloide crônica, 515, 519
Leucetamina-A, 138e, 138f
Leucócito-elastase (LE), 567
Leucotrienos, 138, 369, 392-393, 567
antagonistas de receptores de, 392-393
cisteínicos, 369
pró-inflamatório LTB4, 369
Leuprorelina, 479q
Leuprolida, 479q
Levamisola, 342e, 342f
Liberdade conformacional, 391
Líderes em vendas, 513-518
Lidocaína, 74e, 75f, 309, 310
Ligação(ões), 12-14, 16, 81, 272-273, 274, 383, 567
covalente, 5, 12-14, 16, 21, 24, 32, 81, 235
de hidrogênio, 5, 12, 13f, 14, 21, 24, 235
dissulfeto, 272-273, 274
-H, 383, 567
intramoleculares, 383
iônica, 5, 32
Ligante, 480
Lignana, 116, 200
Linagliptina, 201f
Linfoma, 567
Lipases, 72
Lipinski, 36
Lipofilicidade, 2728-31, 32, 358
Lipoproteínas de baixa densidade, 216, 567
Lipossolubilidade, 36
Lipoxigenases, 369
Lipoxina A_4, 372f
Lipoxina B_4, 372f
Lipstatina, 132e, 132f
Lisinopril, 187, 189f
Lopinavir, 264e, 265f
Loratadina, 433f, 479q
Lorazepam, 152f
Losartana, 10e, 11f, 57e, 58f, 193-197, 364e, 365f, 479q, 491f
Lovastatina, 131e, 131f, 213e, 214f, 215e, 216f
LSD, 128e, 129f
LTA_4, 371f, 372f
LTB_4, 392e, 392f
LTC_4, 371f
LTD_4, 138f, 371f
LTE_4, 371f
Lucantona, 158e, 159f, 160f, 299e, 299f
Lufarolido, 137e, 138f
Lumiracoxibe, 377e, 377f
LUMO, 243, 244q, 567
Lurtotecan, 467e, 469f
Luseogliflozina, 511f, 512e

M

Macrocíclicos, 321e, 321f
Macrófagos, 567
Macrólido, 125, 132

Majantol, 358e, 358f
Mal de Parkinson, 391
Malária, 206
Manoalido, 137e, 137f
Mapa de potencial eletrostático, 14
MAPK-p38, 488
Maprotilina, 300f
Maraviroque, 266f, 481e, 483f
Martin Karplus, 506
MDMA, 111e, 111f
Mecânica molecular, 234-236, 567
Mecanismo molecular de ação, 255-282
  produtos naturais como modelos de, 255-282
Mefipristona, 154f
Mefloquina, 201-202, 203f, 208, 261f, 364e, 365f
Meia-vida, 27, 44, 46, 78, 90, 567
Melagatrano, 330e, 331f
Melanoma metástico, 520, 521
Melatonina, 80
Meloxicam, 428f
Membranas biológicas, 27
Meperidina, 72e, 74f, 202, 203f
Mepessuccinato de omacetaxina, 116f
Mercaptopurina, 81e, 82f
Mescalina, 111e, 111f
Mesembrina, 111e, 112f
Meta-nitroanilinas, 224e, 224f
Meta, para-diclorado, 302e
Meta, para-regio-isômero, 302e
Metabolismo, 20, 21, 27, 99, 100, 225, 309, 480, 508, 548
  hepático, 225, 508, 548
  oxidativo, 100, 480
Metabolismo de fármacos, 43-101
  consequências do, 46-47
  de fase 1 ou biotransformação, 47-75
    biotransformação não microssomal, 65-66, 67-68
    citocromo P450, 47-52
    epoxidação, 59, 61-62
    hidrólise, 71-75, 76
    hidroxidação α-heteroátomo, 59, 61
    hidroxilações, 52-58
    oxidação de heteroátomo, 60, 63-65
    redução, 66, 68-71
    X-desalquilação, 60, 62-63
  de fase 2: etapa de conjugação, 75-82, 83-85, 86, 87
    acetilação, 81, 83
    com glicina, 80, 81
    glicuronidação, 78-79
    glutationa, 81-82, 84-85
    metilação, 80-81, 82
    sulfatação, 79, 80
  importância no desenho de fármacos, 88, 89-93, 94
  indução e inibição das isoenzimas CYP, 93-98
  metabolismo *in silico*, 99-101
  toxicidade dos fármacos, 82, 85-86, 88, 89-90
Metabólito(s), 60, 90, 196, 215, 567
  ativo, 196, 215
  N-óxidos, 60
  nitrosos, 60
  reativos, 90
  tóxicos, 78
Metabolização, 309, 357
  hepática, 309
  plasmática, 357
Metaloproteinase-3, 19
Metaqualona, 312-314
Metformina, 197e, 197f
Meticilina, 302f
Metil-, 180f, 188f
  histamina, 180f
  succinilprolina, 188f
Metilação, 77, 80-81, 82, 179
Metilamino-piperidina, 319f
Metilenodioxila, 80
Metilenodioximetanfetamina, 111e, 111f
Metilformina, 518
Metilsulfonilamina, 353f
Metiltransferases, 80
Metisergida, 128e, 129f
Método(s), 237-238, 379, 490, 567, 568
  ab initio, 568
  AM1, 567
  Hartree-Fock, 568
  PM3, 568
  RM1, 568
  de Topliss, 490
  estocásticos, 568
  quantomecânicos, 237-238, 568
  semiempíricos, 379, 568
Metoprolol, 33e, 35f, 51f, 90e, 91f, 91e, 184f, 185e, 479q
Metronidazola, 223e, 224f
Mevalolactona, 131
Mevalonato, 211
Mevastatina, 130e
Mevinolina, 213e, 214f
Mianserina, 386e, 387e, 387f
Microcélulas, 516
Micromolécula, 285, 568
Microtúbulos, 449
Midazolam, 4e, 4f
Mifepristona, 153-154
Milrinona, 457e, 458f
Minaprina, 309-312, 309e, 311f, 313f, 363e, 363f, 364e, 364f
Minimização de energia, 233, 568
Minnelido, 119e, 120f
Miracil A, 158e, 159f
Miracil D, 158e, 159f
Mirasan, 160e, 160f
Misoprostol, 140e, 140f, 179-183, 187e
Mistura racêmica, 531
Mitomicinas, 82e, 87f, 255e, 257f
  C, 82e, 87f, 255e, 257f
Modelagem, 244-245, 568
  comparativa, 245, 568
  de proteínas, 244-245
  por homologia, 568
Modelagem molecular, 231-252, 568
  análise conformacional, 233-234
  ancoramento molecular, 245-249
  métodos de QSAR, 249-252
  métodos, 234-244
    dinâmica molecular, 236-237
    mecânica molecular, 234-236
    métodos híbridos, 241-242
    métodos quantomecânicos, 237-238
    métodos semiempíricos, 240
    modelos de Hartree-Fock, 238-240
    propriedades moleculares e representação gráfica, 242-244
    teoria do funcional de densidade, 240-241
  modelagem de proteínas, 244-245
  programas de, 231-233
Modeller, 245
Modelo, 3, 15, 17, 21, 171, 379
  chave-fechadura, 3, 15, 17, 171
  de três pontos, 21
  topográfico, 379
Modificação molecular, 172, 347, 358
Molprobity, 245
Monoaminoxidases, 45f, 128, 568
Monocrotalina, 258f
Monoxigenases, 47
Monte Carlo, método, 234, 247, 568
Montelukast, 81f
Mooloolabeno-A, 139e, 139f
Morfina, 107e, 108f, 109f, 191, 202, 208, 385e, 386f
Multi-inibidor de quinases, 519
Muscarina, 24e, 25f
Muscimol, 133e, 135f, 350f, 351e

N

N-acetiltransferases, 88
N-acilidrazona, 173f, 323, 368, 369, 458
N-acilidrazônicos, 322, 481
N-arilpiperazina, 456
N-desalquilação, 60
N-fosfono-acetil-*L*-aspartato, 277e, 279f
N-metiltransferases, 81
N-nitrosoureia, 227
N-octanol, 29
N-oxidação, 60
N-sulfonilidrazona, 173f
N,N-dimetiltriptamina, 361e, 362f
NADPH-citocromo P450 redutase, 47, 49, 66
Nafadotrido, 320f

Naltrexona, 352f, 353e
Nateglinida, 59e, 60f
Naloxona, 57e, 59f
Naproxeno, 51f
Naratriptano, 394
Natalizumabe, 440
Nebracetam, 391e, 391f
Nelfinavir, 264e, 265f
Neolignanas, 200
Neratinibe, 267f, 275f, 336e, 336f
Neurofarmacologia, 568
Neurolépticos, 153, 191-192, 568
  haloperidol, 191-192
Neurotransmissores, 292-296, 297, 568
Neutrófilos, 569
Nevirapina, 264e, 266f
Nicorandil, 81e, 84f
Nicotina, 24e, 25f, 134e, 136f, 208e, 209f
Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD+), 481
Nifurtimox, 68e, 69f
Nilotinibe, 39f, 117f, 499e, 500f, 506f
Nimesulida, 68e, 69f, 378e, 379e, 379f, 381e
Niquetamida, 129f
Nitrila, 164f
Nitroaromático, 223
Nitroazolas, 223
Nitroguanidina, 355f
Nizatidina, 179e, 181f, 396, 479q
NMDA, 569
Noradrenalina, 292e, 292f, 295f, 304f, 569
Norgestrel, 225e, 226f
Norsetralina, 63f
Novas entidades químicas, 510
Núcleo benzotiazínico, 360e, 362f
Nucleófilos endógenos, 569
Nucleosídeos, 300-301, 302

O

8-aminoquinolinas, 201
8-hidroxi-evafirenz, 95e, 98f
O-desmetilação, 91, 92
O-desalquilacão, 60
O-éter de oxima, 173f
O-glicuronato, 79
Obesidade, 359
Octimibato, 355e, 356f
Olanzapina, 479q, 515f
Olmesartana, 195f
Omacetaxina, 115e, 116f
Omeprazol, 267f, 270-272, 273, 312-314, 312e, 314f, 514f, 515e, 518e
  inibição da H^+-K^+ - ATPase gástrica pelo, 270-272
Ondansetrona, 408f, 409f, 410f
OPC-4392, 467e, 470f
Opiáceos, 353, 546
Orbitais, 238, 244q, 569
  atômicos, 238
  de fronteira, 244q
Origem dos fármacos, 105-165
  a partir do estudo do metabolismo, 157-161
    oxamniquina, 158-161
  descoberta ao acaso, 146-157
    ansiolíticos benzodiazepínicos, 149-152
    antibióticos β-lactâmicos, 147-149, 150
    mifepristona, 153-154
    neurolépticos, 153
    sildenafila (viagra®), 154-156, 157
    sulfas diuréticas, 153
  fármacos sintéticos, 161-165
    cronologia das descobertas, 164-165
    principais grupos funcionais, 163, 164
  produtos naturais, 106-146
    não vegetais, 125-146
    vegetais, 106-125
Orlistate, 132, 132f
Ortataxel, 114e, 115f, 211e, 213f
Otimização, 233, 569
  do composto-protótipo, 569
  estrutural, 233
Oxa-homologação, 383
Oxadiazola, 134e, 135f
Oxamniquina, 158-161
Oxcarbazepina, 68e, 70f
Oxfendazola, 449e, 452f
Oxidação, 47
Oxidação benzílica, 92
Oxidação da cadeia ω, 357
Oxidação de heteroátomo, 60, 63-65
Oxidoredutases, 45f, 65
Oxima, 164f, 173f
Oxiracetam, 391e, 391f
Ozagrel, 6e, 7f, 328e, 329f, 371e, 373f, 427f, 430f, 436f

P

Paclitaxel, 113e, 114f, 115f, 210-211, 212, 450f
Padrão terfenílico, 400
PALA, 277, 569
Palitoxina, 142e, 144f
Pancurônio, 120e, 121f
PAMPA, 39
Pantoprazol, 271e, 273f
Papaverina, 109e, 110f
Para-, 224e, 224f, 280, 282f
  nitroanilinas, 224e, 224f
  quinonas, 280, 282f
Paracetamol, 30e, 31f, 46e, 46f, 82, 85, 88f, 269e, 269f, 280f
Parâmetros estereoeletrônicos, 573-574t
Parecoxibe, 377f
Paroxetina, 60e, 63f, 82e, 86f, 94e, 97f, 397e, 398e, 398f
Paul Janssen, 521
Pazopanibe, 499e, 500f
PCI-32760, 274e, 276f
PDE-4, 155
PDE-5, 155
Pemedolaco, 388e, 388f, 389e
Penciclovir, 187e, 190f, 191e
Penicilina(s), 14, 24, 125, 147, 267f, 300-301, 302, 393, 546
  G, 125e, 125f, 147e, 147f, 267f, 302f, 393e, 393f
Penicillum, 212
  brevicompactum, 212
  citrinum, 212
Pentobarbital, 1e, 2f
Peptídeo-mimético, 435
Peptoide, 187e, 569
Per-hidrovernolepina, 222f
Perfil, 383, 388, 569
  anti-inflamatório, 383, 388
  farmacoterapêutico, 569
Perindopril, 187, 189f
Permeabilidade, 28, 32, 35, 36, 38, 39
Permeação, 99
Perturbação, método de, 240
PGD_2, 374f, 375f
PGE_1, 67f
PGH_2, 6e, 7f, 374f, 375f
PGH_{2a}, 374f
PGJ_2, 375f
PGHS, 248f, 269, 545
Phthalascidina, 142e, 142f
Pilcarpina, 109e, 110f
Pimobendan, 458f
Pioglitazona, 197e, 197f, 399e, 399f, 518
Piracetam, 391e, 391f
Pirazofurina, 300e, 301f
Piridina, 363f
Piridinilaminas, 488
Piridinonas, 456e, 458f
Pirimidina, 363f
Piroxicam, 33e, 34f, 35f, 360e, 361e, 362f
Pitavastatina, 131f, 217f
Pivalopril, 187
pKa, 1, 27, 32-39, 176, 350, 528
Planejamento, 231, 232, 508, 569
  de fármacos auxiliado por computadores (CADD), 231, 569
  de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD), 232
  de fármacos baseado na estrutura dos ligantes (LBDD), 232, 569
  estrutural, 508
Plaquetas, 569
Plasminogênio, 217
Plasmodium falciparum, 207, 543, 549
Podofilotoxina, 116e, 118f, 203, 449e, 450f

Poli(ADP-ribose) polimerase (PARP-1), 481
Polimorfismo, 175, 569
  cristalino, 175
Pomalidomida, 441f
Ponatinibe, 519e, 519f
Pontos farmacofóricos, 178, 215, 291, 483
Posaconazola, 39f
Pose, 569
Potência, 569
Potencial eletrostático, 242
Pranlucaste, 373f
Prasugrel, 274e, 274f
Pravastatina, 131f, 215e, 215f, 217f
Prazosina, 154e, 154f
Predição metabólica, 44
Previsão *in silico*, 101
Primaquina, 109f, 201
Primeira passagem, 78, 91, 509
Primidona, 59e, 61f
Princípio da exclusão de Pauli, 242
Pró-, 187, 191, 213, 546, 570
  fármaco, 187, 191, 213, 546, 570
  quiral, 191
Probenecide, 449
Procaína, 72e, 73f, 76e, 310f
Procainamida, 72e, 73f, 309e, 310f, 385e, 387f
Procheck, 245
Produtos naturais, 106-146, 200-218
  não vegetais, 125-146
    de bactérias, 132-133
    de fungos, 128-132
    de origem marinha, 134-146
    psicoativos, 132-134, 135, 136
  vegetais, 106-125
    alcaloides, 107, 109-113
    antioxidantes, 124-125
    bifenila, 123-124
    e fármacos anticâncer, 113-120
    fármacos dos ameríndios, 120, 121
    oriundos da via do isopreno, 121-122
Progesterona, 108f
Pronetalol, 184f, 185e
Prontosil, 71e, 71f
Propanolol, 21e, 21f, 79e, 80f, 173, 174f, 184-185, 296e, 297f, 298f, 339e, 341f, 507f, 508e
  protonado, 297f
Propanolamina, 296, 297f
Propiofenona, 192f
Propoxifeno, 72e, 74f, 340e, 341f
Propriedades, 1, 27-28, 33, 38, 222, 225, 358, 386, 388, 401, 480, 509, 570
  analgésicas, 388
  antieméticas, 386
  antitumorais, 222
  eletrofílicas, 225
  farmacocinéticas, 401, 480
  físico-químicas dos fármacos, 1, 27-28, 33, 38, 509
  hipnonarcóticas, 570
  ocitócicas, 570
  organolépticas, 358
ProSa, 245
Prostaciclina, 355e, 356f, 378
Prostaglandina(s), 6e, 7f, 13, 14, 65, 124, 139e, 140f, 179, 181, 287, 328, 371, 374, 375f, 399, 570
  endoperóxido sintase, 13, 14, 124, 287, 399
  H_2, 6e, 7f, 328
  redutase, 65
  A_2, 139e, 140f
  E, 140f, 179
  F_{2a}, 140f
  ciclopentenônicas, 371, 375f
  desidrogenase (PGDH), 181, 570
  endoperóxido sintase (PGHS), 570
  H_2 (PGH_2), 570
  redutase (PGR), 181, 570
Protease(s)s, 12, 14f, 260-262, 263, 570
  do HIV-1, 12, 14f
  serínica, 260-262, 263
Protein Data Bank, 244
Proteína(s), 249, 358, 371, 414-415, 488-489, 506, 512, 570
  -quinases, 249, 358, 371, 488-489, 506
    ativada por mitógeno p38, 358, 371
  tau associada à microtúbulo, 512
  plasmáticas, 570
  transportadoras de dopamina, 414-415
Proteômica, 478
Protômero, 570
Protótipos, 424, 590
  duplos, 424
Prototopia, 259
Pseudoátomo, 348
Pseudoguaianolidos, 222
Pseudonucleosídeo, 187
Psicotrópicos, 570
Psilocina, 110e, 111f
Psoríase, 374, 440, 518, 519, 520

Q

4D-QSAR, 559
4-aminoquinolinas, 201, 543
4-clorocumacito-elastase, 262
4-fenilpiperidinas, 385
4-hidroxifosfamida, 61f
15-*epi*-lipoxina A_4, 268e, 268f
15-*epi*-lipoxina B_4, 268e, 268f
QM/MM, 570
QSAR, métodos de, 249-252
Quelina, 205e, 205f
Quetiapina, 515f
Química, 478, 506
  combinatória, 478
  computacional, 506
  medicinal, 506
Quimiocinas, 432
Quimiodiversidade, 351
Quimiotecas, 478
Quimioterápicos, 14, 210, 211, 223, 364, 537, 543, 571
Quinacrina, 158e, 159f
Quinapril, 187, 189f
Quinases, 187, 358
Quinazolinona, 482f
Quinidina, 51f, 94e, 96f
Quinina, 57e, 59f, 107e, 108f, 201, 202
Quinometídeo, 85e, 89f
Quinona(s), 65, 200
  redutases, 65
Quiralidade, 24, 26-27, 571
  axial, 24, 26-27

R

Rabeprazol, 271e, 273f
Racemato, 571
Radicais livres, 238
Raf1 quinase, 496
Raiz do desvio médio quadrático (RMSD), 247
Raloxifeno, 79e, 79f
Ramachandran, 234, 245, 246f
Ramatrobano, 330e, 330f, 454e, 454f, 455e, 455f
Ramipril, 187, 189f
Ranitidina, 179e, 181f, 396-397, 479q
Ranolazina, 318e, 321f
Rapamicina, 125e, 127f
Reabsorção tubular, 532q
Reações oxidativas, 52
Reancoramento (*redocking*), 247, 571
Reatividade, 100, 350
  metabólica, 100
  química, 350
Recaptação de serotonina, 531
Receptor(es), 2, 4, 7, 8f, 19, 20, 21, 22, 24, 25f, 176, 178, 179, 184, 193, 208, 272, 297, 322, 341, 343, 355, 371, 386, 389, 391, 394, 398, 399, 478, 490, 525, 526, 534, 535q, 571
  ativado por proliferador de peroxissomo, 371
  benzodiazepínico, 571
  da PGI_2, 355
  acoplados à proteína G, 19, 478, 490
  β-adrenérgicos, 21, 184, 297
  benzodiazepínicos, 4
  canabinoides, 19
  D_2, 178
  de angiotensina II, 534, 535q
  de bradicinina B1, 490
  de colicistoquinina (CCK), 490

de estrogênio, 22
de histamina, 20, 179, 343
de neurocinina, 322
do subtipo I da angiotensina II, 193
dopaminérgicos, 176, 391, 526
GABA, 525
ionotrópicos, 2
metanotrópicos, 2
muscarínicos, 24, 25f
NMDA, 341
neuronais nicotinérgicos da acetilcolina, 208
nicotínicos, 7, 8f, 24, 25f
PPARγ, 398, 399
purinérgicos, 272
serotoninérgicos, 386, 389, 394
vaniloides, 178
Reconhecimento molecular, 7, 8f, 14, 15, 17, 18f, 19, 20, 24, 171, 483, 571
Redução, 47, 66, 68-71
Redutase, 65
Regioisômero, 364, 437e, 439f
Regiosseletividade, 53, 55
Regorafenibe, 499e, 501f
Regra, 36, 145, 348, 351, 480, 484
de Grimm, 351
de Lipinski, 145
do hidreto, 348
dos Cinco, 36, 480, 484
dos Três, 484
Relação bioisostérica, 348, 381, 389
Remoxiprida, 386e, 387f
Renieramicina(s), 140, 141
-J, 140e, 141f
Renina, 418, 529, 530q
Rentiapril, 187
Reserpina, 110e, 110f
Resposta inflamatória, 369
Ressonância magnética nuclear, 24
Restrição conformacional, 24, 305, 386, 389-391, 392, 393, 462
Resveratrol, 124e, 125f, 248e, 248f
Retículo endoplasmático, 49
Retroisosterismo, 571
Retinol, 68f
Retroanálogo, 454e
Retroisosterismo, 349, 380
Retrovírus, 571
Rianodina, 460
Ribavirina, 300e, 301f
Ridaforolimus, 127e, 127f
Ridogrel, 329f, 330e, 464e, 464f
Rifampicina, 95f
Rimonabanto, 359e, 360e, 361f, 393e, 393f
Rioprostil, 183e, 183f
Risperidona, 192e, 192f, 479q
Ritonavir, 95f, 191e, 192f, 264e, 265f
Rituximabe, 440
Rizatriptano, 65e, 67f, 394e, 394f
RNase H, 368, 571
Rofecoxibe, 70f, 71e, 377e, 377f, 378e, 423f
Rosaprostol, 183e, 183f
Rosiglitazona, 197e, 197f, 280e, 281f, 398e, 398f, 399e
Rosuvastatina, 131f, 161e, 163f, 216e, 217e, 217f, 401e, 401f, 515f, 517e, 518f
Rotâmeros, 177, 178, 318
Roxatidina, 179e, 181f
Rubitecan, 467e, 469f
Ruxolitinibe, 520f
RWJ 67657, 374e, 376f

S

6β-bromopenicilânico, ácido, 270e, 271f
7-azabiciclo[2.2.1]heptano, 208
S-8307, 194f
S-8308, 194f
S-acetilcoenzima A, 77
S-adenosilmetionina, 77, 80
S-desalquilação, 60
S-metiltransferases, 81
S-oxidação, 64
S,R-varfarina, 56f
Safrogrel, 465
Safrol, 379e, 380f, 385f, 388f, 425f, 459e, 459f, 464f
Salbutamol, 184f, 479q
Salgueiro, 201
Salicilatos, 351
Salicilina, 202f
Salmeterol, 161, 163f, 184f, 479q, 515f, 516
Saquinavir, 12e, 14f, 191e, 191f, 264e, 265f, 420f
SAR, 451f, 571
Saxagliptina, 197-200
SB-203580, 414f
SB-242235, 374e, 376f
SC58125, 400f, 401e
Screening virtual, 481
Seconucleosídeo, 571
Segundo mensageiro, 571
Seletividade, 179, 184, 571
funcional, 571
Sequência RGD, 435
Ser-proteases, 260
Seretide®, 515f
Série congênere, 18, 149, 172, 349
Serina, 72, 350f, 351e
-hidrolases, 72
Serotonina, 19, 92e, 94f, 111f, 128, 129f, 292e, 292f, 299f, 389e, 389f, 390f, 394e, 395, 408f
Sertralina, 60e, 63f, 65e, 67f
Sesquiterpenolactonas, 221, 222
Sevoflurano, 1e, 2f
Sildenafila (viagra®), 154-156, 157f, 401e, 402e, 402f, 514e, 514f
Similaridade molecular, 172, 453, 458
Simplificação molecular, 172, 187, 202, 209, 215, 255, 309, 368, 384, 414, 447-474, 571
de produto natural bioativo, 447-448
e descoberta de novo protótipo cardiotônico, 457-462
e descoberta de novos protótipos antipsicóticos, 456-457
gênese da aripiprazola por otimização de protótipo, 467-470
no desenho de protótipos antiasmáticos, 454-455
no desenho de protótipos antitumorais, 448-454
otimização do topotecan e irinotecan, 466-467, 468, 469
otimização por protótipo cardioativo LASSBio-294, 470-474
restrição conformacional como tática de, 462-466
Sin-periplanar, confômero, 236
Sin-rotâmero, 318f, 319f
Sinclinais, 24, 25f, 294f
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), 173, 191
Síntese total, 210
Sinvastatina, 131e, 131f, 172e, 173, 174f, 213e, 214f, 216e, 217f, 507f
Sirolimus, 125
Sistema(s), 24, 34, 36, 38q, 47, 186, 191, 193, 236, 293, 299-300, 529, 571
catecólico, 293
de Classificação Biofarmacêutica, 36, 38q
nervoso central, 24, 34
oxidase de função mista, 47
renina-angiotensina, 186, 191, 193, 529, 571
biomoleculares, 236
tricíclicos, 299-300
Sitagliptina, 201f, 481e, 483f
Sítio(s), 82, 462
receptor, 462
eletrofílicos, 82
Sódio-potássio-ATPase, 571
Solubilidade, 172
SOMO, 572
Sorafenibe, 74e, 76f, 117f, 481e, 483f, 496e, 497f
SOSA, 419
Streptomyces achromogenes, 225
Striptease molecular, 572
Substância(s), 38, 39, 572
-protótipo, 38, 39
nefrotóxicas, 572
Substituição, 358, 558
bioisostérica, 358
isostérica, 558
Substituinte orto, efeito do, 301-322
clonidina, 302-305

derivados bipirazólicos: LASSBio-456, 314-316
derivados N-acilidrazônicos (NAH), 305-307
derivados pirazolona-quinolínicos, 307-309
efeito-*orto* e rotâmeros, 316-322
na lidocaína, 309, 310
na minaprina, 309-312
no omeprazol e na metaqualona, 312-314
Substrato enzimático, 172
Subunidade, 205, 206, 208, 227, 572
estrutural, 572
farmacofórica, 206, 208
toxicofórica, 227
trioxânica, 205
Succinato, 120f
Succinilcolina, 120e, 121f, 187e, 188f
Sulbactama, 270e, 271f
Sulfafenazol, 51f
Sulfamatos, 79
Sulfametoxazol, 64e, 64f, 85f
Sulfamil-*N*-acilidrazônicos, 433
Sulfanilamida, 71e, 71f
Sulfas diuréticas, 153, 218, 219
Sulfatação, 79, 80, 77, 82e, 86e, 88f, 89f
Sulfenamida, 272f
Sulfeto, 164f, 173f
Sulfona, 164f, 173f
Sulfonamida, 164f, 380f
Sulfonatos, 79
Sulfonilamina, 164f, 380f
Sulfonilguanidina, 355f
Sulfonilureias, 197
Sulfotransferases, 79, 85
Sulfóxido, 173f, 244f
de ácido tienílico, 244f
Sulidos, 545
Sulindaco, 92e, 94f, 326e, 327f
Sulmazola, 2e, 3f
Sulofenur, 74e, 76f
Sulotrobano, 425f
Sulpirido, 320f, 386e, 387f
Sultoprida, 386e, 387f
Sumatriptano, 394e, 394f, 395e, 395f, 479q
Superfície, 233, 242, 572
acessível ao solvente, 242
de energia potencial, 233, 572
molecular, 242
Sunitinibe, 117f, 506f
Suprofeno, 82e, 87f
Swiss-Model, 245

T

3-arte-S-anilida, 208
3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato, 77, 79
3-aminobenzamida, 482f
3D-QSAR, 559
T-Coffee, 245
TAK-715, 374e, 376f
TM-30089, 330f
TPant, 330
Tacrina, 7e, 8f, 17e, 18f, 83f, 366e, 366f
Tadalafila, 80e, 82f
Talidomida, 20e, 20f, 251e, 251q, 338e, 341f, 441f, 519e, 520f
Tamoxifeno, 46e, 46f
Tautomeria, 572
Tautômeros, 305, 572
Taxanos, 210
Taxol, 113
Taxus baccata, 210
Taxus brevifolia Nutt, 210
Tazobactama®, 270e, 271f
Tazocilina, 270
Técnicas, 480-481, 482, 483
computacionais, 481
hifenadas, 480-481, 482, 483
Telenzepina, 24e, 27f
Telmisartana, 195f
Temazepam, 61f
Teniposido, 203e, 204f
Tenoxicam, 360e, 361e, 362f
Tensirolimus, 127e, 127f
Teofilina, 51f, 350f, 351e
Teoria, 17-20, 236, 572
do encaixe induzido, 17-20, 236
do funcional de densidade, 572
Terazosina, 479q
Terbogrel, 465e, 465f
Terfenadina, 51f, 59e, 60f
Terpenos, 123, 572
Teste da placa-quente, 208
Tetra-hidrovernolepina, 222f
Tetraidrolipstatina, 132
Tetramizola, 342e, 342f
Tetrazola, 196
Tetrazólico, 194
THIP, 134e, 135f
Tiaprida, 386e, 387f
Tiazolidinediona, 85, 197
Ticagrelor, 273e, 275f
Ticlopidina, 51f, 274f
Tienamicina, 148e, 149f
Timidina-quinase, 191
Tinibes, 496
Tioamina, 173f
Tiodiazola, 134e, 135f
Tioéster de coenzima-A, 80e, 81f
Tioesterases, 71
Tiol, 164f
Tiopental, 1e, 2f
Tioridazina, 63f, 64e, 65f
Tioxantona, 158
Tirofibano, 437f
Tirosina, 7e, 8f, 274, 350f, 351e, 506, 515, 572
quinase, 274, 506, 515, 572
Tivozanibe, 498e, 498f
TNF-α, 369
Toceranibe, 499e, 501f
Tofacitinibe, 520e, 520f
Tofogliflozina, 511f, 512e
Tolazamida, 57e, 58f
Tolbutamida, 51f, 90e, 91f
Tolcapana, 68e, 70f
Tolcapona, 70f, 82e, 86f
Topografia do receptor, 572
Topoisomerase-1, 572
Topotecan, 115e, 116f, 466e, 467f
Toxicidade, 82, 85-86, 88, 89-90, 280-282
aspectos moleculares, 280-282
Toxidez hepática, 223
Toxificação, 47
Trabectidina, 141f, 142e
Tramadol, 109f
Trametinibe, 521e, 521f
Trandolapril, 187
Transcriptase reversa, 368, 572
Transferases, 77
Transacetilases, 80
Transporte passivo, 32
Trazodona, 455f, 456e
Triagem virtual de fármacos baseada na estrutura do receptor, 248, 487
Triazina, 363f
Tricotecenos, 130
Trioxana, 259
Tripamida, 74e, 76f
Triptaminas, 110e, 111f
Triptofano, 7e, 8f
Triptolido, 120f
Troca, 353, 357, 358, 401
bioisostérica, 357
isostérica, 353, 358, 401
Troglitazona, 85e, 89f, 398e, 398f, 399e
Tromboxana, 6, 217, 328, 371, 572
A_2, 217, 328, 371, 572
sintase, 6, 572
Tropisetrona, 408f, 409f
Tuberculostático, 572
Tubocurarina, 120e, 121f
Tubulinas, 449
TXSi, 330

U

1,3-benzodioxola, 388
UDP-ácido glicurônico, 77
UDP-glicuroniltransferase, 79
UK-83-405, 155e, 156f
UK-92.480, 156e, 157f
Úlcera péptica, 171
Unidade farmacofórica, 382, 451
Universidade de Tübingen, 498
Uracila, 350f, 351e
Ureia, 164f

V

Valdecoxibe, 83f, 377e, 377f, 378e
Valdetinibe, 499e, 500f
Valsartana, 194e, 195f, 491f
Vancomicina, 24e, 26f
Vandetanibe, 500f
Vanoxerina, 415f
Vardenafila, 401e, 402e, 402f
Varfarina, 51f, 53e, 56f
Vasoconstritor, 193
Vemurafenibe, 500f
Venlafaxina, 60e, 63f
Vermurafenibe, 499e, 500f
Vernolepina, 119e, 119f, 221e, 222e, 222f
Verrucarina-A, 130e, 130f
Viagra®, 154-156, 157
Vigabatrina, 59e, 62f
Vildagliptina, 201f
Vimblastina, 113e, 113f, 449e, 450f
Vincristina, 113e, 113f, 449e, 450f
Vindesina, 449e, 450f
Vinorelbina, 449e, 450f
Volume de distribuição, 43, 46
Voriconazol, 64e, 64f

W

WIN-35428, 415f

X

X-desalquilação, 60, 62-63
Xantina(s), 45f, 65, 187
  oxidase, 45f, 187
  oxidoredutases, 65
Xenobióticos, 47, 78, 81, 99, 572
Ximelagatrano, 330e, 331f, 438f

Y

γ-lactona, 107
Yingzhaosu A, 122e, 122f

Z

Z-dietilestibestrol, 23f
Zacoprida, 81e, 82f
Zafirlukast, 85f, 138e, 138f
Zaprinast, 154e, 155f, 156f
ZD-2138, 429f
Ziconotido (SNX-111), 143, 145f
Zidovudina (AZT), 264e, 266f
Zileuton, 373f, 428f
Zimelidina, 324e, 325f
Zinc, 248
Zoapatanol, 121e, 122f
Zofenopril, 187
Zolmitriptano, 64e, 64f, 395e, 396f
Zolpidem, 57e, 58f, 92e, 93f, 99e, 100e, 101